

Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie  
Leiter: Prof. Dr. med. Steffen Ruchholtz  
des Fachbereiches Medizin der Philipps-Universität Marburg  
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,  
Standort Marburg

**Erhebung zur Entwicklung und aktuellen Situation  
allogener Knochenbanken in Deutschland**

INAUGURAL - DISSERTATION  
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin  
dem Fachbereich Medizin der Philipps - Universität Marburg  
vorgelegt

von

ALEXANDER KUTSCHERA  
aus Laurahütte (Siemianowice / Polen)

Marburg 2008

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin  
der Philipps - Universität am: 24.10.2008  
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Rothmund  
Referent: Prof. Dr. med. Leo Gotzen  
Correferent: Prof. Dr. med. Rainer Moosdorf

Gewidmet meinen Eltern,  
meiner Ehefrau und Tochter  
in großer Liebe und Dankbarkeit

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Definitionen und Indikationen zur Knochentransplantation	1
1.2	Das Knochengewebe – anatomisch-histologische und physiologisch-biochemische Grundlagen	2
1.2.1	Anatomie und Histologie des Knochengewebes	2
1.2.1.1	Physiologisch-biochemische Grundlagen der Osteogenese	5
1.2.2.1	Wachstumsfaktoren	5
1.2.2.2	Ablauf der Osteogenese	6
1.3	Geschichte allogener Knochentransplantationen und des Knochenbankings	7
1.4	Rechtlicher Hintergrund des Knochenbankings	9
1.5	„Idealer“ Knochenersatz	10
1.6	Risiken und Probleme allogener Knochenbanken	11
1.6.1	Immunologische Abstoßungsreaktionen	11
1.6.2	Infektions- und Kontaminationsproblematik und die geeigneten Desinfektions-/Sterilisationsverfahren	11
1.6.2.1	Bakterielle Erreger	12
1.6.2.2	Virale Erreger	12
1.6.3	Konservierungsverfahren	18
1.6.4	Verpackungssicherheit	20
1.7	Anforderungen an allogene Knochenbanken	20
1.8	Standardisierung des Knochenbankings	20
1.8.1	Anamnese	20
1.8.2	Klinische Untersuchung des Spenders	22
1.8.3	Laboruntersuchungen	23
1.8.4	Untersuchung des Explantates	24
1.8.5	Verpackung und Lagerung der Explantate	25
1.8.6	Dokumentation	25
1.9	Vorarbeiten und Fragestellung der Erhebung	26
1.9.1	Vorarbeiten	26
1.9.2	Fragestellung und Ziel der Erhebung	26

<b>2.</b>	<b>Material und Methode</b>	<b>28</b>
2.1	Ausgangssituation	28
2.1.1	Umfrage 1988	28
2.1.2	Umfrage 1992	29
2.1.3	Richtlinien zum Führen allogener Knochenbanken 1996	29
2.1.3.1	Richtlinien zur Spenderselektion	29
2.1.3.2	Transplantatbezogene Richtlinien	32
2.2	Vorgehensweise	33
2.2.1	Auswahl der Häuser	33
2.2.2	Erstellen des Fragebogens 2000	33
2.2.2.1	Allgemeine Fragen	35
2.2.2.2	Fragen zur Spenderselektion	36
2.2.2.3	Fragen zum Transplantat	38
2.2.2.4	Fragen zur Auswirkung der AIDS-Problematik und der Richtlinien auf die Führung der Knochenbank sowie Kritikpunkte und Verbesserungsvorschläge	41
2.2.3	Auswertung der Fragebögen	42
2.2.3.1	Datencodierung	42
2.2.4	Literaturrecherche	48
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>49</b>
3.1	Auswertung der Fragebögen über das Jahr 1999	49
3.1.1	Allgemeine Fragen	49
3.1.1.1	Ursachen für Auflösung von Knochenbanken	51
3.1.1.2	Anzahl autogener Knochentransplantate	53
3.1.1.3	Anzahl allogener Knochentransplantate	54
3.1.1.4	Versorgungsaufgaben der Knochenbank	56
3.1.2	Kriterien für die Transplantatauswahl	56
3.1.2.1	Synthetische Knochenersatzstoffe	57
3.1.2.2	Indikationen für autogene und allogene Knochentransplantationen	58
3.1.2.3	Transplantatform	60
3.1.2.4	Tendenz	61
3.1.3	Kriterien für die Spenderauswahl	62
3.1.3.1	Spenderanamnese	63
3.1.3.2	Klinische Untersuchung der Spender	64

3.1.3.3	Laboruntersuchung der Spender	64
3.1.3.4	Einverständnis zum HIV-Test	67
3.1.3.5	Einverständnis zur Transplantatentnahme	67
3.1.4	Transplantatuntersuchung	67
3.1.4.1	Bakteriologie	67
3.1.4.2	Histologie	69
3.1.5	Transplantatbehandlung	69
3.1.5.1	Antibiotikazusätze	69
3.1.5.2	Sterilisation	70
3.1.6	Transplantatverpackung und –lagerung	71
3.1.6.1	Konservierung	71
3.1.6.2	Verpackungsform	72
3.1.6.3	Lagerungsdauer	73
3.1.7	Folgen der HIV-Problematik und der Richtlinien für das Führen von Knochenbanken und Überlegungen für die Zukunft	75
3.1.7.1	Folgen der HIV-Problematik	75
3.1.7.2	Folgen der Richtlinien	76
3.1.7.3	Kritikpunkte und Verbesserungsvorschläge	78
3.2	Vergleich der Umfragen über die Jahre 1987, 1991 und 1999	79
3.2.1	Knochenbankbetrieb	79
3.2.1.1	Tendenz der autogenen Knochentransplantationen	81
3.2.1.2	Tendenz der allogenen Knochentransplantationen	81
3.2.2	Kriterien für die Transplantatauswahl	82
3.2.2.1	Transplantatform	83
3.2.2.2	Tendenz	84
3.2.3	Kriterien für die Spenderauswahl	84
3.2.3.1	Kliniken, die keine sekundäre Sterilisation durchführen	84
3.2.3.2	Kliniken mit Sterilisationsverfahren	85
3.2.3.3	Einverständnis zum HIV-Test	86
3.2.3.4	Einverständnis zur Transplantatentnahme	87
3.2.4	Transplantatuntersuchung	87
3.2.5	Transplantatbehandlung	88
3.2.5.1	Antibiotikazusätze	88

3.2.5.2	Sterilisation	88
3.2.6	Verpackung und Lagerung von Transplantaten	89
3.2.6.1	Konservierung	89
3.2.6.2	Form und Sicherheit der Verpackung	90
3.2.6.3	Lagerungsdauer	91
3.2.7	Folgen der HIV-Problematik und der Richtlinien für das Führen von Knochenbanken	92
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>93</b>
4.1	Allgemeine Fragen	95
4.1.1	Anzahl der Knochenbanken	95
4.1.2	Anzahl allogener Knochentransplantationen	95
4.1.3	Transplantatauswahl	96
4.1.3.1	Indikation verschiedener Transplantate	96
4.1.3.1.1	Indikation autogener Transplantate	96
4.1.3.1.2	Indikation allogener Transplantate	98
4.1.3.1.3	Indikation xenogener Transplantate	99
4.1.3.1.4	Indikation synthetischer Knochenersatzstoffe	100
4.3.	Spenderauswahl	101
4.3.1	Lebendspender	101
4.3.1.1.	Anamnese	101
4.3.1.2	Klinische Untersuchung der Spender	102
4.3.1.3	Laborchemische Untersuchung	102
4.3.2	Todspender	104
4.3.2.1	Anamnese	104
4.3.2.2	Klinische Untersuchung	105
4.3.2.3	Laboruntersuchung	105
4.3.3	Einverständniserklärung	105
4.4	Transplantatuntersuchung	106
4.4.1.	Bakteriologische Untersuchung	106
4.4.2	Histologische Untersuchung	108
4.5	Transplantatbehandlung	108
4.5.1	Antibiotikazusätze	108
4.5.2	Sterilisation und Desinfektion	109
4.5.2.1	Physikalische Verfahren	109

4.5.2.2	Chemische Verfahren	111
4.5.2.3	Bestrahlung	
4.6	Verpackung und Lagerung	113
4.6.1	Lagerungstemperatur	114
4.6.2	Lagerungsdauer	114
4.7	Logistik und Organisation	115
4.8	Auswirkung der HIV-Problematik und der Richtlinien zum Führen allogener Knochenbanken	116
4.8.1	Einfluss der HIV-Problematik	116
4.8.2	Einfluss der Richtlinien	117
4.9	Schlussfolgerungen und Vorschläge	118
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>122</b>
<b>6</b>	<b>Literatur</b>	<b>127</b>
<b>7</b>	<b>Anhang</b>	<b>144</b>
	Fragebogen 1987	144
	Fragebogen 1991	145
	Fragebogen 2000	148



# 1 Einleitung

## 1.1 Definitionen und Indikationen zur Knochentransplantation

Der Knochen verfügt wie fast alle Gewebe im Körper über eine Reihe von Reparaturmechanismen, die im Kapitel 1.2.2 näher beschrieben werden, um entstandene Schäden zu beheben.

Ist das Ausmaß der Schädigung zu groß, so müssen diese Defekte häufig mit Knochentransplantaten bzw. Knochenersatzmitteln aufgefüllt werden.

Bezüglich ihrer Herkunft unterscheidet man folgende Transplantate: (159)

- autogen (Synonym: autolog): Das Transplantat stammt vom Empfänger selbst.
- isogen (Synonym: isolog oder syngen): Das Transplantat stammt von anderer, genetisch identischer Person (z.B. eineiige Zwillinge)
- allogenen (Synonym: homolog): Das Transplantat stammt von genetisch nicht identischem Spender der gleichen Spezies.
- xenogen (Synonym: heterolog): Das Transplantat stammt von einem Organismus anderer Spezies.
- alloplastisch: synthetisch hergestellter Ersatzstoff

Als klassische Indikationen zur Knochentransplantation gelten in der Traumatologie und Orthopädie (101) (118) (119)

- traumatische und posttraumatische Knochendefekte
- Defekte nach Ausräumung von Knochenzysten oder Resektion von Knochtumoren
- Knochendefekte im Acetabulum und Femurschaft bei aseptischer Lockerung nach Hüfttotalendoprothese
- Behandlung von Pseudarthrosen
- Verblockung von Bewegungssegmenten in der Wirbelsäulenchirurgie

## 1.2 Das Knochengewebe – anatomisch-histologische und physiologisch-biochemische Grundlagen

Knochen ist der Hauptbestandteil der Skelettsystems, das drei Hauptfunktionen erfüllt:

- mechanisch (als Stütze und Befestigungsort von Muskeln für Bewegung)
- protektiv (als Schutz für innere Organe und Knochenmark)
- metabolisch (als Reservoir für Ionen, speziell Kalzium und Phosphat, zur Aufrechterhaltung der Serumhomeostase)

Die Erhaltung der mechanischen und metabolischen Funktionen erfolgt durch koordiniertes Zusammenwirken von zwei Zellarten – den Osteoblasten und den Osteoklasten.

Diese Zellen sind beteiligt an der strukturellen Entwicklung des Knochens und dem kontinuierlichen Turnover der Knochenmatrix während des Lebens; dies wirkt sich auch auf die Aufrechterhaltung der Kalzium- und Phosphathomeostase aus. (182)

### 1.2.1 Anatomie und Histologie des Knochengewebes

Das menschliche Skelett besteht aus vier verschiedenen Knochentypen:

- lange Knochen (=Röhrenknochen): z.B. Humerus, Femur etc.
- kurze Knochen: Fuß- und Handwurzelknochen
- platte Knochen: z.B. Scapula, Sternum, Os coxae etc.
- lufthaltige Knochen: z.B. Os frontale, Maxilla etc.

Der Knochen besteht aus einer Rindenschicht (= **Substantia corticalis**), die unmittelbar unter dem Periost liegt, und der **Substantia spongiosa**, die sich innerhalb des Knochens befindet.

Ist die Substantia corticalis mehrere Millimeter dick (z.B. am Schaft der Röhrenknochen), wird sie auch **Substantia compacta (=Kompakta)** genannt.

Der Grad der Ausprägung dieser Schichten ist bei den einzelnen Knochentypen unterschiedlich.

Der Röhrenknochen besteht aus einer **Diaphyse** (=Schaft) und zwei verdickten Endstücken, den **Epiphysen**. Zwischen der Diaphyse und der Epiphyse liegt beim wachsenden Knochen die **Metaphyse** (=Epiphysen- bzw. Wachstumsfuge).

Jeder Knochen ist nach dem **Leichtbauprinzip** aufgebaut, d.h. es wird mit möglichst wenig Material ein Maximum an Leistung erreicht (wie z.B. bei Lastkränen).

Die Knochenzellen (**=Osteoblasten**) stammen von den Mesenchymzellen (=pluripotenten embryonalen Bindegewebszellen, die die Fähigkeit haben, sich in verschiedene Richtungen zu entwickeln) ab. Diese Osteoblasten produzieren Tropokollagen und Mukopolysaccharide, die sie nach außen zur Bildung einer Knochenmatrix abgeben. Bilden die Osteoblasten keine Grundsubstanz mehr, werden sie als **Osteozyten** (=inaktive Knochenzellen) bezeichnet.

Die Osteozyten liegen in Lakunen (=Höhlen) und sind über ihre Zytoplasmafortsätze, die jeweils in einem Knochenkanälchen (=Canaliculi ossei) liegen, miteinander verbunden. Dort findet auch der Stoffaustausch statt. Die Ernährung des Knochens erfolgt vom Periost und vom Markraum her.

Knochen ist sowohl sehr zug- als auch druckfest. Die Zugfestigkeit ist durch Kollagenfasern und die Druckfestigkeit durch anorganische Kalksalze, die in Kristallform vorliegen und parallel zu den Kollagenfasern verlaufen, gewährleistet.

Die Interzellularsubstanz des Knochengewebes besteht zu 35 % aus organischen und zu 65 % aus anorganischen Bestandteilen. Die anorganischen Bestandteile setzen sich zu 85 % aus Kalziumphosphat, zu 10 % aus Kalziumkarbonat und zu 1 % aus Magnesiumphosphat zusammen.

Im Knochen sind 99 % des Gesamtkalziums und 75 % des Gesamtphosphats enthalten.

Die organische Grundsubstanz wird **Osteoid** genannt und besteht aus Glykoproteinen und Proteoglykanen.

Histologisch betrachtet gibt es zwei Arten von Knochengewebe:

- Geflechtknochen
- Lamellenknochen

Der Geflechtknochen stellt die erste, primitive Form der Verknöcherung dar. Dabei liegen die Kollagenfasern als grobe und ungerichtete Bündel vor. Der prozentuale Mineralanteil ist im Vergleich zum Lamellenknochen geringer.

Diese Art von Knochen kommt beim Fötus vor, und wird bis zum 5. Lebensjahr bis auf wenige Ausnahmen durch Lamellenknochen ersetzt. Beim Erwachsenen ist Geflechtknochen nur noch im Felsenbein, in den Alveolarfortsätzen der Zähne und an den Nähten der Schädelknochen zu finden.

Der Lamellenknochen bildet bis auf die oben genannten Ausnahmen das gesamte Skelett eines Erwachsenen. Der Name beruht auf die lamellenartige (streifen- bzw. leistenartige) Anordnung der Kollagenfasern.

Die Knochenlamellen werden unterteilt in:

- Speziallamellen (liegen im Osteon)
- Schaltlamellen (liegen zwischen den Osteonen)
- Generallamellen (liegen an der inneren und äußeren Oberfläche des Knochens)

Die Speziallamellen sind jeweils 5-9  $\mu\text{m}$  dick und bestehen aus spiralig angeordneten, parallel zueinander verlaufenden Kollagenfaserbündeln und dem dazwischenliegenden mineralisierten Osteoid. Bis zu 20 dieser Speziallamellen gruppieren sich um einen Gefäßkanal (=Havers'scher Kanal), und dieser Komplex wird als Havers'sches System bzw. Osteon bezeichnet, welches einige Zentimeter lang und ca. 1 mm dick ist. In den Havers'schen Kanälen verlaufen Nerven und Blutgefäße, die für die trophische Versorgung des Knochens zuständig sind.

Schaltlamellen sind Reste von ehemaligen Osteonen, die abgebaut wurden und die Räume zwischen den neugebildeten Osteonen füllen.

Generallamellen begrenzen den Knochen nach innen und außen. Die äußeren Generallamellen befinden sich in der äußeren Knochenschicht zum Periost hin, die inneren liegen in der inneren Knochenschicht zur Markhöhle hin.

Die äußeren Generallamellen bilden eine geschlossene Schicht, die inneren dagegen zeigen im Bereich der Spongiosa Lücken.

Neben den Havers'schen Kanälen, die innerhalb der Osteone liegen, findet man außerdem noch die Volkmann'schen Kanäle die unabhängig vom Lamellenverlauf durch die Osteone ziehen, und die Havers'schen Kanäle mit Blutgefäßen des Periostes verbinden. (136)

### 1.2.2 Physiologisch-biochemische Grundlagen der Osteogenese

Kommt es zu einem Knochendefekt, wird eine Reihenfolge von Prozessen zur Knochenneubildung - die Osteogenese – in Gang gesetzt.

Die Osteogenese im Falle von sowohl auto- als auch allogenen Transplantaten wird klassischerweise in zwei Phasen unterteilt:

- osteoblastäre Phase
- osteoinduktive Phase.

Die einzelnen Schritte der Osteogenese werden durch spezielle Wachstumsfaktoren getriggert.

Darüber hinaus spielt bei der Auswahl des Transplantates auch die Osteokonduktion eine wichtige Rolle.

#### 1.2.2.1 Wachstumsfaktoren

Verschiedene Wachstumsfaktoren haben während der Osteogenese eine zentrale Bedeutung. Es handelt sich hierbei um Proteine, die in Gewebe als Mediatoren für die Zellteilung, die Matrix-Synthese und die Gewebedifferenzierung fungieren. (200) Im Laufe der Zeit wurden mehrere Wachstumsfaktoren mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen entdeckt.

Der als erstes entdeckte Faktor ist das von Urist beschriebene **BMP** (=bone morphogenetic protein). Dabei handelt es sich nicht um einen Stoff, sondern um eine Gruppe von inzwischen 15 bekannten Faktoren der „BMP-Familie“. (56) (160)

Die BMPs haben eine stark osteoinduktive Potenz. Sie regen Mesenchymzellen sowie induzierbare Osteoprogenitor-Zellen zur Differenzierung zu Präosteoblasten an. (67) (75) (145) (86)

Ein weiterer Faktor ist der **TGF-beta** (=transforming growth factor-beta), von dem heutzutage 5 Typen bekannt sind. Es ist eine multifunktionale Gruppe von Proteinen, die sowohl stimulierend als auch hemmend im Bezug auf Zellreplikation agiert. Durch TGF-beta wird in erster Linie die enchondrale Ossifikation reguliert. (200) (35)

Darüber hinaus existiert eine Reihe anderer Wachstumsfaktoren, die an der Osteogenese beteiligt sind – wie z.B. „platelet-derived growth factors“ (=PDGF), insulinähnliche Wachstumsfaktoren (=IGF 1 & IGF 2), „fibroblast growth factors“ (=aFGF & bFGF) sowie „osteoinductive factor“ (=OIF). (186) (188) (151)

### 1.2.2.2 Ablauf der Osteogenese

- In der **osteoblastären Phase** kommt es zur Verschmelzung von überlebenden Zellen des Knochentransplantates mit Zellen des Transplantatlagers. Dabei hängt die Bildung der Knochenmatrix von der Anzahl und der biologischen Wertigkeit der aus dem Transplantat stammenden Osteoblasten ab. (17)
- Die **osteoinduktive Phase** ist durch eine Reihe biochemischer und zellulärer Reaktionen gekennzeichnet. Dabei kommt es zur Freisetzung von Triggersubstanzen v.a. aus dem Transplantat. Diese führen zur Konversion von Mesenchymzellen aus dem Transplantatlager in osteogenetische Zellen.  
Bei der osteoinduktiven Phase steht die biologische Qualität sowie Blutversorgung des Transplantatlagers im Vordergrund.

Gleich nach der Transplantation kommt es zu Blutgerinnung und Freisetzung von Thrombozyten. Dies hat Fibrinvernetzung, Freisetzung von PDFG sowie Bindung von Plasmafibronektin an die implantierte Matrix zur Folge.

Etwa 1 Stunde danach treffen chemotaktisch angelockte polymorphnukleäre Leukozyten (=PMN) ein. Dabei kommt es zur Freisetzung proteolytischer Enzyme (z.B. Kollagenase, Elastase etc.) sowie kollagener Peptide.

Nach 3 bis 18 Stunden erfolgt Akkumulation von PMN sowie Zelladhäsion. Dies führt zur limitierten Proteolyse und Freisetzung chemotaktischer Faktoren für Fibroblasten.

Ab dem 1. Tag nach Implantation erfolgt dann die Chemotaxis von Fibroblasten und Zellanlagerung an die implantierte extrazelluläre Matrix. Hierbei kommt es zu Freisetzung von Fibronektinpeptiden und erhöhter Zellmotilität.

Ab dem 2. Tag findet weitere Chemotaxis von Fibroblasten sowie Signaltransduktion von der Matrix zur Zelloberfläche statt. Dabei wird die Protein- und Nucleinsäuresynthese initiiert, Wachstumsfaktoren werden freigesetzt.

Ab dem 3. Tag kommt es zur Zellproliferation (=Mitosis). Auf der molekularen Ebene erfolgt die Synthese des Kollagens vom Typ III.

Ab dem 5. Tag beginnt die Differenzierung der Chondroblasten mit verstärkter DNA-Aktivität. So entstehen ab dem 7. Tag erste differenzierte Knorpelzellen, welche ab dem 9. Tag hypertrophieren und kalzifizieren. Dabei wird vermehrt Kollagen vom Typ IV synthetisiert. Des Weiteren beginnt ab dem 9. Tag verstärkte Gefäßinvasion.

Zwischen dem 10. und 12. Tag treten die Osteoblasten in den Vordergrund. Durch Synthese des Kollagens vom Typ I sowie durch intensiven Ca-Einbau und hohe Aktivität der alkalischen Phosphatase schreitet Knochenbildung und Mineralisation voran.

Die Zeit zwischen dem 12. und 18. Tag ist durch vermehrte Osteoklastentätigkeit mit Knochenumbau und Abbau der implantierten Matrix gekennzeichnet.

Zum Schluss erfolgt am 21. Tag die Knochenmarkdifferenzierung mit Erhöhung des Fe-Einbaus im Häm, Akkumulation von Lysozym und Synthese vom Kollagen Typ III. (17) (161) (109) (194)

### 1.3 Geschichte allogener Knochentransplantationen und des Knochenbankings

Die Geschichte der Knochentransplantation reicht bis ins 17. Jahrhundert zurück. Aus dem Jahr 1668 stammt nämlich der erste wissenschaftlich relevante Bericht über einen derartigen Eingriff, als der Holländer JOB van MEEKEREN einen Kalottendefekt eines Soldaten mit einem präparierten Hundeschädelknochen auffüllte. (30) (204) (127)

Im Jahr 1742 führte DUHAMEL du MONCEAU die ersten gezielten Tierexperimente durch, bei denen er das Phänomen der Knochenneubildung an periostal verpflanzten Silberdrähten feststellte und beschrieb. (220) Damit war der Grundstein für die Erforschung der Osteogenese gelegt. Dem folgten noch weitere Versuche von HALLER im Jahr 1763 (28) und 1836 von HEINE (87), die die Theorie der periostalen Osteogenese unterstützten.

Den bis dahin größten Meilenstein in der Erforschung der Osteogenese setzte ein Franzose namens OLLIER. In zahlreichen Versuchen stellte er fest, dass Knochenmaterial mit Periost gut einheilte, der Knochen ohne Periost wurde jedoch resorbiert. Auf der Basis dieser Experimente entstand OLLIERS „Osteoblastenlehre“. Ferner unterschied OLLIER zwischen autogenem, allogenem und xenogenem Knochen, wobei das autogene Material die besten Ergebnisse erzielte. (143) (127)

Die Forschung auf dem Gebiet der Osteogenese ging weiter, und so entdeckte BARTH 1893 bei Untersuchungen von reimplantierten Schädelfragmenten, dass das Transplantat unabhängig von seiner Morphologie und Herkunft nach und nach resorbiert und durch neuen körpereigenen Knochen ersetzt wird. BARTH sprach dabei vom „schleichenden Ersatz“. Er ging dabei davon aus, dass unspezifisches Lagerbindegewebe in spezifisches osteogenes Gewebe umgewandelt wird, und prägte den Begriff der „Metaplasielehre“. (20)

Im Jahr 1908 wurden die Lehren OLLIERS von G. AXHAUSEN wieder aufgegriffen und neu überdacht. Dabei stellte AXHAUSEN fest, dass die Knochenhartschubstanz zwar abstirbt und resorbiert wird, das Periost aber überlebt und eine Knochenneubildung induziert. (16) Im Hinblick auf die Knochenherkunft gab es zwischen autogenem und allogenem Material nur graduelle Unterschiede. Beim xenogenen Knochen konnte aber keinerlei osteogenetische Potenz nachgewiesen werden. (15)

Die Theorien von OLLIER und AXHAUSEN fanden auch bei LEXER weitgehend Zustimmung. Dieser stellte aber auch fest, dass nicht nur die Qualität des Transplantates sondern auch die des Wirtslagers für den Therapieerfolg wichtig sind. Dabei unterschied er zwischen ersatzstarkem, ersatzschwachem und ersatzunfähigem Transplantatlager. (127)

Auch die „Metaplasielehre“ von BARTH fand weitere Befürworter, u.a. LEVANDER, der die Meinung vertrat, die eigentliche aktive Knochenneubildung gehe nur vom Wirtslager aus. Das Transplantat wäre nur ein Stimulus, und spielte somit nur eine untergeordnete Rolle. (126)

Somit standen sich letztlich zwei völlig verschiedene Theorien der Osteogenese gegenüber.

Zu Beginn der fünfziger Jahre fasste W. AXHAUSEN beide Theorien zusammen, und prägte den Begriff der „zweiphasigen Osteogenese“, die bis heute Gültigkeit hat (siehe Kapitel 1.2.2). (19) (18) (17)

URIST gewann 1971 erstmals aus der Knochenmatrix einen osteoinduktiv wirkenden Mediator, das „bone morphogenetic protein“ (BMP). Bis heute wurden weitere derartige Substrate isoliert (TGF-beta, BMP1, BMP2, BMP3 etc.), die in experimentellen Studien synthetisch hergestellt und erforscht werden. (201) (202)



## 1.4 Rechtlicher Hintergrund des Knochenbankings

Die Entnahme und Verwendung von Organen und Gewebe wird durch das am 05.11.1997 erlassene Transplantationsgesetz (=TPG) geregelt. Eine Regelung der Gewinnung von Gewebetransplantaten schließt bis auf die Ausnahme von Augenhornhaut das TPG jedoch aus. (27)

Somit unterliegen allogene Knochentransplantate als Arzneimittel humanen Ursprungs dem Arzneimittelgesetz (AMG) und bedürfen einer Zulassung und Herstellungserlaubnis durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (=BfArM). Dies wird durch §21 AMG für den Fall, dass Knochentransplantate zwecks Transplantation an ein anderes Haus oder andere Abteilung bzw. zur Aufbereitung an Dritte abgegeben werden und den Verantwortungsbereich der Klinik verlassen, geregelt. Eine Ausnahmeregelung erfolgt durch §4a Satz 4 AMG und wird als *Arztprivileg* bezeichnet. Danach müssen die Entnahme und die Transplantation in Verantwortung *desselben* Arztes erfolgen.

Für die Regelung, Kontrolle und rechtliche Beratung ist das jeweilige Regierungspräsidium zuständig.

Einzelheiten werden durch die Richtlinien zum Führen allogener Knochenbanken geregelt. Diese Richtlinien haben zwar keinen Gesetzcharakter, sind jedoch rechtsverbindlich und werden im Falle juristischer Prozesse zur Urteilsfindung herangezogen. (217) (2) (121)

Durch Erlassung der „Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31.03.2004 zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Spende, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen“ wurde die Sachlage auf EU-Ebene geregelt und gilt für alle Mitgliedstaaten. (68)

Diese Richtlinie regelt die Führung und Kontrolle des Knochenbankbetriebes sowie die juristisch-administrative Zuständigkeit entsprechender vorgeschalteter Behörden. Diese Behörde muss offiziell benannt werden. Des Weiteren muss sie über die für den Knochenbankbetrieb verantwortliche Person, welche einen adäquaten Ausbildungsstand aufweist, informiert werden. Die Knochenbanken müssen in einem Zeitabstand von nicht mehr als 2 Jahren kontrolliert werden.

Im Hinblick auf die Gewinnung, Testung, Verarbeitung und Lagerung werden validierte Verfahren vorgeschrieben, die dem aktuellsten Stand der Wissenschaft und Technik entsprechen.

Bei allen entnommenen und eingesetzten Transplantaten muss eine Rückverfolgbarkeit durch Dokumentation, Kennzeichnung und Archivierung gewährleistet sein.

Diese Richtlinie trat am Tag ihrer Veröffentlichung in Kraft und muss spätestens ab dem 07.04.2006 von allen Mitgliedstaaten umgesetzt werden. Die dort befindlichen Vorschriften stellen Mindestanforderungen dar, die einzelne Staaten nicht daran hindern sollen, strengere Maßnahmen durchzuführen. (68)

## 1.5 „Idealer“ Knochenersatz

Im Hinblick auf den Therapieerfolg, die logistische Handhabung und den wirtschaftlich-finanziellen Aspekt entstand die Vorstellung von einem „idealen“ Knochenersatz. Diesbezüglich lassen sich theoretisch folgende Eigenschaften eines solchen Materials formulieren:

- Keine immunologischen Abstoßungsreaktionen
- Frei von toxischen oder mutagenen Nebenwirkungen
- Sterilität
- Vollständiger knöcherner Ein- und Umbau
- Hohe biologische Potenz:
  - a) osteogenetische Wirkung durch zelluläre Knochenbildung
  - b) osteoinduktive Wirkung durch Freisetzung von Knochenwachstumsfaktoren
  - c) osteokonduktive Wirkung durch Leitschienenfunktion
- Festigkeit entsprechend den jeweiligen Erfordernissen
- Keine Mengen- und Lagerungsprobleme
- Freie Auswahl in Form und Größe
- Einfache Bearbeitbarkeit
- Niedrige Kosten

Diese Idealvorstellung, kann nicht vollständig verwirklicht werden, denn keines der Ersatzmaterialien, die im klinischen Alltag zur Verfügung stehen, vermag es, sämtliche oben genannten Qualitäten auf sich zu vereinigen. (209) (5)

## 1.6 Risiken und Probleme allogener Knochenbanken

In Bezug auf die Vorstellung vom „idealen“ Knochenersatz ergeben sich im Alltag einer allogenen Knochenbank eine Reihe von Risiken und Problemen. Diese Risiken so gering wie möglich zu halten, und die Probleme so optimal wie möglich zu lösen, ist der Hauptanspruch an alle Knochenbanken, da es sich hier elektive und nicht um akut vital indizierte Eingriffe handelt. (209)

### 1.6.1 Immunologische Abstoßungsreaktionen

Wie bei allen allogenen Transplantaten gibt es auch beim Knochen das Problem der immunologischen Abstoßungsreaktionen.

Verantwortlich dafür sind Leukozyten, Erythrozyten, Osteozyten, Osteoblasten, Bindegewebe sowie andere organische Bestandteile der Knochenmatrix des Transplantates, die hierbei als Antigene fungieren.

Des Weiteren kommt es zu einer Graft-versus-Host-Reaktion, bei der der MHC des Grafts im Vordergrund steht.

In Versuchsreihen, bei denen durch Bestrahlung die Antigen-Strukturen zerstört wurden, wurde ein Fehlen der Immunantwort, aber auch ein schlechtes Heilverhalten des Gewebes nachgewiesen.

Auf der anderen Seite wurde auch bei autogenen Knochentransplantationen eine Immunantwort im Bereich des Grafts festgestellt.

Aus diesen Beobachtungen wurde ersichtlich, dass eine Immunantwort für eine suffiziente Heilung notwendig und somit auch erwünscht ist. (4) (21) (91) (122) (131) (176) (102) (34) (74) (96)

### 1.6.2 Infektions- und Kontaminationsproblematik und die geeigneten Desinfektions-/Sterilisationsverfahren

Allogene Knochentransplantate gelten als potentiell infektiöses Material und es besteht somit das Risiko, bei diesen Eingriffen, diverse Krankheitserreger zu übertragen. Als häufigste Mikroben gelten hierbei:

- Bakterielle Erreger (v.a. Staphylokokken und Streptokokken)
  - Virale Erreger (v.a. Hepatitis A, B, C und D; HIV 1 / 2; Cytomegalie-Viren; Epstein-Barr-Virus; Rabies)
  - Andere Erreger (Prionen (CJD/BSE); Treponema pallidum; Malaria-Plasmodien)
- (77) (6)

### 1.6.2.1 Bakterielle Erreger

Bei Entnahme von Knochen kommt es häufig zu bakteriellen Kontaminationen der Explantate. Der am weitesten verbreitete Erreger ist **Staphylococcus epidermidis** gefolgt von **Staphylococcus aureus** und **alpha-hämolysierenden Streptokokken**. Diese Keime gehören zur physiologischen Flora der menschlichen Haut und der Schleimhäute. In größerer Zahl, bei Störung des mikrobiologischen Gleichgewichtes sowie Funktionsstörungen des Immunsystems können sie jedoch zu eitrigen Infektionen bis hin zur Sepsis führen. (85)

Der Begriff der Kontamination (nachgewiesene Besiedlung des Explantates) darf jedoch nicht mit Infektion (mit klinisch und laborchemisch manifester Symptomatik) gleichgesetzt werden. (71) (94)

In Abhängigkeit von Studien schwankten die Angaben über Kontaminationsraten zwischen 1 und 90 %. Im Hinblick auf manifeste Infektionen zeigte sich eine Spannbreite zwischen 4 und 18 %.

Eine höhere Rate an kontaminierten Explantaten wurde in Fällen von Knochenentnahmen von Totspendern festgestellt. (106)

Bei anderen Studien konnten jedoch auch bakterielle Kontaminationen bei autogenen Knochentransplantationen nachgewiesen werden. (192) (134) (135)

Als Möglichkeit zur Senkung von Explantat-Kontaminationen hat sich neben Wärmebehandlung bei 80 °C für mindestens 30 Minuten und antibiotischer Behandlung die Verwendung von Spülflüssigkeit unter Hochdruck (Pulslavage) bewährt. (170)

### 1.6.2.2 Virale Erreger

Die Übertragung viraler Krankheitserreger ist ein weiterer Risikofaktor bei allogenen Knochentransplantationen. Im Vordergrund stehen Infektionen mit HIV 1 / 2 sowie Virushepatitiden. Des Weiteren sind Tollwut (=Rabies)-, Cytomegalie- und Eppstein-Barr-Virus zu erwähnen. Infektionen mit diesen Erregern wurden in der Vergangenheit durch verschiedene Studien erwiesen. (165) (174) (213) (64) (125)

## HIV

Das Human Immunodeficiency Virus (=HIV) ist der Erreger der Immunschwäche, die im Endstadium AIDS genannt wird.

Zurzeit sind 2 Varianten des Virus bekannt:

- HIV 1 (überwiegend in Afrika, USA, Europa)
- HIV 2 (West-Afrika)

Es handelt sich um ein RNA-Retrovirus (RNA wird in DNA umgewandelt), welches an Zellen mit CD<sub>4</sub>-Rezeptoren (T-4-Helfer-Lymphozyten, B-Lymphozyten, Makrophagen, Gliazellen, Endothelzellen) bindet. In den Zellen wird die RNA durch reverse Transkriptase in DNA umgewandelt. Durch den Einbau in das Wirtsgenom entsteht ein Provirus, welches durch Zellteilung vermehrt wird. Anschließend wird dieses Provirus abgelesen und es entsteht virale Boten-RNA als Vorlage zur Produktion viraler Proteine.

Durch die Infektion kommt es zur Verminderung der Funktion und später zum Absterben der oben genannten Zellen. Daraus resultiert eine Schädigung der zellvermittelten Infektionsabwehr. Nach Unterschreitung einer kritischen Grenze der Anzahl der T-4-Helfer-Lymphozyten kommt es zum Auftreten opportunistischer Infektionen. Bei weiterer Verschlechterung des Immunsystems kommt es zu malignen Erkrankungen.

Die Erkrankung lässt sich in 4 Stadien einteilen:

- Akute Phase (Fieber, Diarrhoe, Exanthem, Muskelschmerzen etc. ca. 3 Wochen bis 3 Monate nach Infektion / bei 20 bis 30 % der Betroffenen)
- Asymptomatische HIV-Infektion (unauffälliges klinisches Bild / unterschiedliche Dauer bis zu mehreren Jahren)
- Symptomatische HIV-Infektion (Fieber, Diarrhoe, Hautveränderungen, beginnende opportunistische Infektionen)
- Schwerer Immundefekt – AIDS (Zunahme und Verschlechterung opportunistischer Infektionen, maligne Tumoren (Lymphome, Karposi-Sarkom), progrediente Reduktion des Allgemeinzustandes)

Die Übertragung erfolgt hauptsächlich durch Geschlechtsverkehr, Blut oder Blutprodukte sowie über Organ- und Gewebetransplantationen. (85) (173) (12) (22) (165) (25)

Zum Nachweis einer HIV-Infektion steht eine Reihe von Verfahren zur Verfügung. Für den klinischen Alltag sind 3 davon relevant:

- ELISA-Test
- Immunoblot (=Western Blot)

Es handelt sich hierbei um Tests zum Nachweis von HIV-Antikörpern, von denen Western Blot der spezifischere ist. Das Problem an beiden Testmethoden ist die serologische Lücke (auch black window genannt). Es ist die Zeit zwischen Infektion und serologischer Nachweisbarkeit von Antikörpern. Dieses Zeitintervall beträgt normalerweise 2 bis 6 Wochen. In manchen Fällen kann die jedoch Monate bis Jahre dauern. Es gibt auch Personen, bei denen keine Serokonversion stattfindet (=Non-Responder). (85) (41) (42) (132) (14) (50)

- Polymerase Kettenreaktion (=PCR)

Dieses Verfahren erlaubt den direkten Nachweis von Virusnukleinsäuren. Es ist ein sehr sensitives und somit aussagekräftiges Verfahren. Aufgrund hoher Kosten gehört es jedoch nicht zur klinischen Routinediagnostik. (132) (166) (133)

Im Hinblick auf Inaktivierung von HIV stehen 2 Haupteigenschaften des Virus im Vordergrund:

- Empfindlichkeit auf Austrocknung
- Wärmelabilität

Die Empfindlichkeit von HIV auf Austrocknung führte zur Entwicklung einiger Sterilisationsverfahren, die den behandelten Materialien das Wasser entziehen. Zu diesen Verfahren gehören: Gefriertrocknung, Demineralisierung, Behandlung mit Chloroform, Alkohol, Peressigsäure oder Ethylenoxid. Neben der HIV-Inaktivierung führen diese Verfahren jedoch auch zur Beeinträchtigung der biologischen Qualität der Transplantate. (70) (193) (181) (172)

Wärmebehandlung im Wasserbad bei Temperaturen zwischen 80 und 100°C führen bei guter Wärmedurchdringung und -verteilung zur Inaktivierung von HIV.

Eine andere Möglichkeit von Wärmebehandlung ist Autoclavierung (=Behandlung im Wasserdampf unter Hochdruck bei Temperaturen zwischen 100 und 140°C).

Die biologische Wertigkeit der Knochentransplantate wird bei Temperaturen bis zu 100°C nicht signifikant beeinflusst. (158) (210) (113) (10) (137)

Eine weitere Möglichkeit stellt Bestrahlung dar. Zur Sicherheit der Abtötung viraler Erreger wird eine Minstdosis von 3 Mrad beschrieben. Ab einer Dosis von 2,5 Mrad kommt es jedoch zur Reduktion der biologischen Wertigkeit.

Des Weiteren verursacht Anwendung von Strahlen Entstehung freier Radikale mit potentiell mutagener Wirkung. (88) (115) (144)

Die Inzidenz wird auf 0,05 bis 0,16 % geschätzt. Die lange klinische Manifestationszeit sowie die serologische Lücke führen zu einer schwer abschätzbaren Dunkelziffer. Eine kurative Therapie wurde bis heute nicht entwickelt. (50) (199) (38)

## **Virushepatitiden**

**Hepatitis A-Virus (HAV)** ist ein RNA-Virus aus der Gruppe der Picorna-Viren. Es ist relativ hitzestabil (Abtötung erst bei 100°C über mindestens 5 Minuten).

Die Übertragung erfolgt überwiegend fäkal-oral. Infektionen durch Blut und Blutprodukte wurden beschrieben.

Die Viren vermehren sich in den Leberzellen. Es kommt zur *indirekten* Zellschädigung durch zytotoxische Lymphozyten. Es kommt zu nekrotischen Arealen, die sich nach Ausheilung regenerieren.

Die Viren werden durch die gebildeten Antikörper (IgM und IgG) neutralisiert.

Der Nachweis erfolgt durch serologische Antikörperbestimmung oder direkten Antigennachweis aus Stuhl.

Klinisch manifestiert sich die Erkrankung durch Ikterus, Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Müdigkeit und Gelenkschmerzen.

Chronische Verläufe, Zweiterkrankungen und Spätfolgen sind nicht bekannt. Nach überstandener Hepatitis A besteht lebenslange Immunität.

Die Letalität beträgt 0,1 bis 0,2 %. (85)

**Hepatitis B-Virus (HBV)** ist ein DNA-Virus aus der Gruppe der Hepadna-Viren. Die Inaktivierung erfolgt bei einer Temperatur von ca. 100°C für mindestens 1 Minute; bei Temperatur von 60°C ist eine Behandlungsdauer von mindestens 10 Stunden notwendig. Bei Temperatur von 80°C konnte nach ca. 60 Minuten eine deutliche (aber nicht vollständige) Virus-Reduzierung erreicht werden.

Die Übertragung erfolgt durch Geschlechtsverkehr, Blut oder Blutprodukte sowie über Organ- und Gewebetransplantationen.

Die Prävalenz liegt zwischen 0,5 und 5 %. Hohe Durchseuchung besteht bei Drogenabhängigen, Homosexuellen und Prostituierten.

Die Virus-Replikation findet in den Hepatozyten statt. Die virusspezifischen Antigene (HBcAg und HBeAg) werden an der Zellmembran exprimiert und stellen somit das Zielantigen für T-Lymphozyten dar. Über diese T-Lymphozyten kommt es zur Zellschädigung.

Laborchemisch lässt sich Hepatitis B durch Bestimmung von HBsAg und HBcAg nachweisen, wobei eine diagnostische Lücke von ca. 2 Monaten zu berücksichtigen ist. Ein direkter Nachweis durch PCR ist zwar möglich, findet aber kaum Verwendung.

Die Klinik ähnelt der von Hepatitis A. In ca. 60 % der Fälle verläuft die Erkrankung inapparent.

Ca. 7 bis 10 % der Hepatitis B-Erkrankungen gehen in eine chronische Form über. Das Risiko an Leberzirrhose und/oder am hepatozellulären Karzinom zu erkranken ist bei Personen mit chronischer Hepatitis B bis zu 280mal höher als bei Normalpersonen.

Die Therapie im akuten Stadium ist symptomatisch. Für den chronischen Verlauf gibt es die Interferon-Behandlung.

Nach überstandener Erkrankung besteht lebenslange Immunität. Als Präventivmaßnahme steht aktive Immunisierung mit genetisch hergestelltem Impfstoff zur Verfügung. (85) (210) (108)

**Hepatitis C-Virus (HCV)** ist ein RNA-Virus aus der Gruppe der NonA/NonB-Hepatitis-Viren. Die Wärmeempfindlichkeit entspricht der von HBV.

Die Übertragung erfolgt durch Geschlechtsverkehr, Blut oder Blutprodukte sowie über Organ- und Gewebetransplantationen.

Die Durchseuchungsrate liegt zwischen 0,5 und 1 % besonders vertreten bei Risikogruppen (Drogenabhängige, Homosexuelle und Prostituierte).

Die Zellschädigung erfolgt durch das Virus selbst, welches in den Leberzellen vermehrt wird.

Der klinische Verlauf entspricht dem von Hepatitis B; ist jedoch oft komplizierter. Ein Übergang in chronische Form geschieht in ca. 50 % und die Entstehung einer Leberzirrhose in ca. 20 % der Fälle. Hepatozelluläres Karzinom ist sehr häufig.

Die Therapie gleicht der von Hepatitis B. Nach überstandener Erkrankung besteht auch hierbei lebenslange Immunität. Ein Impfstoff konnte bisher nicht entwickelt werden.

(85) (210) (32) (108)



## **Tollwut (=Rabies)**

Bei Tollwut handelt es sich um ein RNA-Virus, welches gewöhnlich durch Bissverletzung von Tieren auf Menschen übertragen wird. Übertragungen von Mensch auf Mensch durch Organtransplantationen wurden beschrieben.

Der letzte derartige Fall wurde im Februar 2005 bekannt, als durch Organtransplantationen an der Universitätsklinik in Mainz mehrere Personen mit Tollwut infiziert wurden. Bei der Spenderin handelte es sich um eine 26jährige Frau mit Drogenkonsum sowie längerem Aufenthalt in Indien in der Vorgeschichte. (72)

Die Krankheit endet tödlich durch Aussetzen der Atemmuskulatur (64) (85)

## **CMV und EBV**

Cytomegalie- und Epstein-Barr-Virus gehören zur Gruppe der Herpes-Viren. Sie können eine Reihe an klinischen Symptomen verursachen, sind jedoch bei immungesunden Personen von geringer Relevanz. (64) (85)

### **1.6.2.3      Andere Erreger**

#### **Prionen**

Prion ist die Abkürzung von proteinaceous infectious agent. Es handelt sich um sehr kleine Proteine, die bevorzugt in Nervenzellen akkumulieren und später zum Zelltod führen.

Da Prionen keine Immunantwort auslösen, können sie nicht serologisch nachgewiesen werden.

Nach einer Inkubationszeit von mehreren Jahren kommt es bei Menschen zum Ausbruch der Creutzfeldt-Jacob-Krankheit mit schwersten Persönlichkeitsveränderungen einhergeht.

Übertragung durch Organ-, Gewebe- und Bluttransfusionen kann nicht ausgeschlossen werden.

Aufgrund sehr hoher Wärme- und Kältestabilität gibt es kein suffizientes Inaktivierungsverfahren. (61) (212)

## **Treponema pallidum**

*Treponema pallidum* gehört zur besonderen Gattung schraubenförmiger Bakterien und ist der Erreger von Syphilis (Lues). Die Inaktivierung der Erreger findet bei Temperatur von 45 bis 50°C.

Die Übertragung erfolgt gewöhnlich durch Schleimhautkontakt (v.a. Geschlechtsverkehr). Eine Übertragung durch Blut ist ebenfalls möglich.

Die Erkrankung kann entweder direkt durch Erregernachweis mittels Dunkelfärbemethode, TPHA-Hämagglutinationstest oder durch Nachweis von IgM-Antikörpern diagnostiziert werden.

Syphilis wird mit Antibiotika behandelt, wobei Penicillin Mittel der Wahl ist. (85) (97)

## **Plasmodien**

Plasmodien sind Protozoen, und sind Erreger von Malaria. Ihre Inaktivierung ist bei Temperatur von 80°C gewährleistet.

Malaria wird normalerweise durch die Anopheles-Mücke übertragen. Eine Infektion durch Blut ist nicht ausgeschlossen.

Die Diagnostik besteht in Blutausstrich-Untersuchung im Fieberschub sowie die Fluoreszenz-Mikrohämatokritanreicherung. Eine gentechnische Nachweismethode ist aus Kostengründen für den klinischen Alltag nicht geeignet.

Die Therapie von Malaria erfolgt mit Chloroquin, Mefloquin, Chinin, Tetrazyklin. (85) (97) (221)

### **1.6.3 Konservierungsverfahren**

Bei der Auswahl des Konservierungsverfahrens geht es darum, einerseits das Transplantat im Hinblick auf Sterilität sicher zu lagern, andererseits soll möglichst gute biologische Wertigkeit gewahrt bleiben. Der finanzielle Aspekt ist dabei jedoch auch nicht zu vergessen.

Hierzu ergibt sich eine Reihe von Konservierungsverfahren, die im Alltag der Knochenbanken zum Einsatz kommen. (209)

### **Kältekonservierung**

Über die optimale Temperatur bei Kältekonservierung liegen verschiedene Studien vor. So wurde der eutektische Punkt, d.h. gefrorener Zustand aller Gewebekomponenten, bei Temperatur von -28°C beschrieben. Andere Untersuchungen zeigten jedoch, dass ein völliger Stillstand des proteolytischen Enzymsystems erst bei -80°C erreicht wird. Des

Weiteren wurde nachgewiesen, dass durch dieses Verfahren die biologische Wertigkeit im Sinne von Osteoinduktivität und Biomechanik nicht beeinträchtigt wird, und die Antigenität der Transplantate wird reduziert jedoch nicht aufgehoben. (119) (195) (11)

### **Flüssiger Stickstoff**

Bei Konservierung und Lagerung im flüssigen Stickstoff werden Temperaturen bis zu -197°C erreicht. Diese Methode scheint keinen negativen Einfluss auf die Biomechanik im Vergleich zu Konservierung bei -80°C zu haben. Durch großen technischen Aufwand und hohe Kosten konnte sich dieses Verfahren jedoch nicht als Standard durchsetzen. (46) (148)

### **Gefriertrocknung**

Das Prinzip der Gefriertrocknung, auch Lyophilisation genannt, basiert auf schneller Gefrierung mit anschließendem Entziehen des Wassers aus dem Gewebe durch Unterdruck. Vor Implantation muss das Transplantat rehydriert werden.

Gefriergetrocknete Transplantate können bei Raumtemperatur gelagert werden. Die Antigenität wird noch stärker reduziert als bei Kältekonservierung. Die Biomechanik wird allerdings negativ beeinflusst.

Durch das Entziehen des Wassers werden auch mögliche Krankheitserreger, v.a. Viren inaktiviert, so dass die Gefriertrocknung gleichzeitig ein Sterilisationsverfahren ist. (65) (14) (104) (105) (203)

### **Andere Konservierungsverfahren**

Neben den oben genannten Möglichkeiten wurden auch andere Verfahren in der Literatur beschrieben. Es handelt sich um Einsatz chemischer Verfahren mit Substanzen wie Cialit oder Formaldehyd, sowie Einbettung in Palacos.

Diese Verfahren führten jedoch zur deutlichen Reduzierung der biologischen Wertigkeit, insbesondere der Osteoinduktivität bis hin zur Entstehung toxischer und mutagener Stoffe. (107) (222)

#### 1.6.4 Verpackungssicherheit

Die Sicherheit der Verpackung hat Einfluss auf die Sicherheit der Transplantate während der Lagerung. Um Kontaminationen zu verhindern ist es notwendig die optimale Verpackungsform zu finden. Gefahr von Defekten ist bei weichen Verpackungen größer, weshalb Hartverpackungen in letzter Zeit häufiger Verwendung finden. (198) (210)

#### 1.7 Anforderungen an allogene Knochenbanken

Bezug nehmend auf die oben genannten Ausführungen haben Kliniken, die eine Knochenbank betreiben, sehr viele Aufgaben und Probleme zu bewältigen. Es gilt dabei die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten, hochwertiges Material zu bieten, Qualität zu sichern und alles korrekt zu dokumentieren.

Zu einem geordneten Ablauf und gutem Ergebnis führen:

- **Spenderauswahl** (Anamnese, klinische Untersuchung, laborchemische Diagnostik) zum Ausschluss von Infektionen oder malignen Erkrankungen
- **Transplantatauswahl** für die optimale biologische Qualität, passend zum geplanten Eingriff
- **Transplantatbehandlung** zum Erreichen von erregerefreiem und biologisch wertvollem Material
- **Transplantatverpackung und –lagerung** zur Erhaltung des erreichten Resultates
- **Dokumentation** aller Daten, die Spender, Empfänger, Transplantat und den Eingriff betreffen.

#### 1.8 Standardisierung des Knochenbankings

Zur möglichst optimalen Erfüllung der in Kapitel 1.7 beschriebenen Anforderungen wurde das Knochenbanking durch „Richtlinien zum Führen allogener Knochenbanken“ standardisiert. Dabei müssen bei den einzelnen Arbeitsschritten Mindestanforderungen erfüllt werden.

##### 1.8.1 Anamnese

Der potentielle Knochenspender wird nach Organ-, Infektions- und Suchtkrankheiten sowie besonderen Verhaltensweisen befragt. Dabei müssen die unten aufgeführten Ausschlusskriterien berücksichtigt werden. Die Richtigkeit der Angaben muss durch den Spender durch Unterschrift bestätigt werden.

Ausschluss von Knochenspende erfolgt auf Dauer bei:

- Angehörigkeit zu einer Risikogruppe (Homosexualität, Drogenabhängigkeit, Prostitution,
- Gefängnisaufenthalt, Häemophilie, Herkunft aus entsprechenden Endemiegebieten)
- Nachgewiesene HIV- bzw. HCV-Infektion
- Infektiöse Hepatitis unklarer Ätiologie
- Malaria-Erkrankung oder Herkunft aus einem Malaria-Endemiegebiet
- Sonstige Protozoonosen (Babesiose, Leishmaniasis, Trypanosomiasis)
- Erkrankung an Syphilis, Brucellose, Rickettsiose oder Rückfallfieber
- Behandlung mit Hypophysenhormonen humanen Ursprungs
- Creutzfeldt-Jakob-Krankheit in der Familie
- Erhalt von Dura-mater- bzw. Kornea-Transplantaten
- Bösartige Neoplasien (Ausnahme: Plattenepithelkarzinom der Haut und Basaliom)
- Abhängigkeit von Alkohol, Medikamenten und Rauschgift, sowie bei dessen begründetem Verdacht
- Ständige medikamentöse Behandlung

Kriterien für zeitlich begrenzten Ausschluss sind:

- nachgewiesene bzw. durchgemachte Hepatitis B-Infektion; die Zurückstellung erfolgt für  
5 Jahre bis zum virologischen Nachweis einer erloschenen Kontagiosität.
- beim Auftreten von Fieberschüben nach Besuch in Malaria-Endemiegebieten; Zurückstellung erfolgt für 12 Monate bis keine Fieberschübe mehr auftreten, und die Plasmodien-Antikörpertests negativ ausfallen. Treten keine Fieberschübe oder sonstige Hinweise auf Malaria während oder nach dem Aufenthalt auf, beträgt die Dauer 6 Monate.
- Sexual- oder Intimkontakt mit Angehörigen der Risikogruppen für HIV und Virushepatitis. Die Dauer der Zurückstellung beträgt 12 Monate.
- Aufenthalt in einem Staat mit vergleichsweise hoher HIV-, HCV- und HBV-Durchseuchung. Die Dauer der Zurückstellung beträgt 12 Monate seit der Rückkehr.
- Erfolgt eine Tollwutimpfung (als Prophylaxe nach Exposition), darf der Person 12 Monate kein Knochentransplantat entnommen werden.
- Nach Erhalt von Blut- und Plasmaprodukten (ausgenommen Humanalbumin und Eigenblut) sowie nach Verabreichung von Sera tierischen Ursprungs erfolgt eine Sperrzeit von 6 Monaten.

- Nach Stichverletzungen mit blutkontaminierten Injektionsnadeln beträgt die Sperrzeit 6 Monate.
- Nach Akupunktur, Durchbohrung der Haut zur Befestigung von Schmuck und Tätowierung - (falls nicht glaubhaft nachgewiesen werden kann, dass alles unter sterilen Bedingungen durchgeführt wurde) – erfolgt eine Zurückstellung von 6 Monaten.
- Nach Verabreichung von Lebendimpfstoffen (z.B. gegen Poliomyelitis, Gelbfieber, Masern, Röteln, Mumps, Typhus, Cholera) sowie nach anderen Erkrankungen (mit Ausnahme unkomplizierter Infekte) beträgt die Sperrzeit 4 Wochen.

Zusätzliche Ausschlusskriterien bei Verstorbenen:

- Tod durch Vergiftung
- Unbekannte Todesursache
- Eintritt des Todes länger als 24 Stunden zurückliegend, wenn der Spender nicht innerhalb von 6 Stunden nach Eintritt des Todes gekühlt wurde. In allen anderen Fällen keine Entnahme später als 12 Stunden nach Eintritt des Todes.
- Dauer der künstlichen Beatmung länger als 72 Stunden vor Feststellung des Todes.

Die Entnahme von Knochen oder Knochenteilen vom Verstorbenen setzt dessen vorliegendes Einverständnis bzw. die Einwilligung der Angehörigen voraus.

### 1.8.2 Klinische Untersuchung des Spenders

Zur Abklärung von eventuellen Infektionen, malignen Erkrankungen erfolgt die klinische Untersuchung. Dabei ist gezielt auf opportunistische Infektionen (z.B. Soor), Lymphknotenvergrößerungen, Karposi-Sarkome und neurologische Erkrankungen zu achten. Weiterhin ist auf Einstichstellen bzw. Anzeichen von parenteralem Drogenmissbrauch zu achten.

Als Hinweise für das Vorliegen einer Infektionserkrankung gelten:

- Unerklärter Gewichtsverlust
- Nachtschweiß
- Karposi-Sarkom
- Geschwollene Lymphknoten über längere Zeit (>1 Monat)
- Erhöhte Temperatur (>38,6°C) über mehr als 10 Tage
- Persistierender Husten und Atemnot
- Opportunistische Infektionserkrankungen

- Anhaltende Diarrhoe

Beim Vorliegen oben genannter Symptome ist auf eine Transplantatentnahme zu verzichten.

### 1.8.3 Laboruntersuchungen

Nach erfolgter Spenderanamnese und klinischer Untersuchung werden die verbliebenen potentiellen Spender laborchemischen Untersuchungen unterzogen. Die Richtlinien der Bundesärztekammer unterscheiden dabei zwischen obligaten und fakultativen Laboruntersuchungen.

Zu den obligaten Untersuchungen gehören:

- Hepatitis-B-Virus-Antigen (=HBsAG)
- Hepatitis-B-core-Antikörper (=HBcAK)
- Hepatitis-C-Virus-Antikörper (=HCV-AK)
- HIV-Antikörper (HIV 1 / 2)
- Syphilis-Serologie (=TPHA-Test)
- AB0-Blutgruppentest
- Rhesus (=Faktor D)-Test

Bei positivem Ausfall des Antikörpersuchtestes gegen HIV 1 und HIV 2 muss das Knochenexplantat verworfen werden.

Fällt der anti-HBc-Test positiv und der HBs-AG-Test negativ aus, so sind weitere Untersuchungen zum Ausschluss einer HBV-Infektion durchzuführen. Fallen die Tests zum Nachweis von anti-HBc und anti-HBs positiv aus, so kann das Explantat in der Regel dennoch zur Transplantation verwendet werden. In Zweifelsfällen soll Rücksprache mit einem auf diesem Gebiet besonders erfahrenen Mikrobiologen genommen werden.

Da bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter rhesuskompatibel transplantiert werden muss, ist der Rhesusfaktor des Knochenspenders ebenso wie die AB0-Blutgruppe zu dokumentieren.

Nach einer Quarantänelagerung von 6 Monaten nach Transplantatentnahme ist folgende Zweittestung vorgeschrieben:

- Hepatitis-B-Virus-Antigen (=HBsAG)

- Hepatitis-B-core-Antikörper (=HBcAK)
- Hepatitis-C-Virus-Antikörper (=HCV-AK)
- HIV-Antikörper (HIV 1 / 2)

Fallen diese Tests negativ aus, so kann das Transplantat verwendet werden. Bei Knochen von Organspendern ist nur eine indirekte Testung möglich. Dabei soll beim Organempfänger (z.B. Niere) 3 Monate nach der Organtransplantation HIV- und Hepatitis-Testung durchgeführt werden.

Auf die Zweittestung kann im Falle eines validierten Sterilisations- bzw. Desinfektionsverfahren verzichtet werden.

Als fakultative Laboruntersuchungen gelten:

- Cytomegalie-Virus (=CMV-Antikörper-Test) – Relevanz nur bei immunsupprimierten Personen
- HTLV 1 (=Humanes T-Leukämie Virus) – sehr niedrige Prävalenz in Europa
- ALT (=Alanine Aminotransferase) – kann Hinweise auf schwere Leberschädigung geben.
- Die Durchführung einer Blutkulturuntersuchung bei Verstorbenen (Organspendern) kann wichtige Hinweise auf das Vorliegen einer generalisierten Bakteriämie geben.

#### 1.8.4 Untersuchung des Explantates

Durch visuelle Kontrolle wird die Morphologie des Transplantates überprüft. Dabei ist auf mögliche pathologische Veränderungen (z.B. tumoröse Strukturen) zu achten.

Anschließend muss das Explantat unter sterilen Bedingungen bakteriologisch untersucht werden. Die gewählte Methode muss aerobes und anaerobes Bakterienwachstum erlauben. Dabei kommen als mögliche Untersuchungsverfahren in Frage:

- Watteträgerabstrich von 100 % der Knochenoberfläche mit anschließender Einbringung in ein geeignetes Kulturmedium
- Direkte mikrobiologische Untersuchung einer repräsentativen Knochenprobe
- Spülung der Transplantatoberfläche und anschließende Überführung der Spüllösung in ein aerobes und anaerobes Untersuchungsmedium.



### 1.8.5 Verpackung und Lagerung der Explantate

Die entnommenen Knochen sollen hygienisch einwandfrei verpackt werden. Dies geschieht entweder durch eine **Dreifach-Weichverpackung** oder eine **Einfach-Hartverpackung**.

Die Transplantatverpackung ist außen durch eine **einwandfreie Identifikation** (fortlaufende Transplantat-Identifikationsnummer und/oder Namen des Spenders) zu kennzeichnen.

Anschließend soll der Knochen kältekonserviert werden. Dabei muss auf die **richtige Temperatur** geachtet werden:

- Lagerung für bis zu 24 Stunden bei mindestens 8°C
- Lagerung für bis zu 10 Tagen bei mindestens -20°C
- Lagerung für bis zu 5 Jahren bei mindestens -70°C.

### 1.8.5 Dokumentation

Alle Arbeitsschritte müssen dokumentiert, und die Dokumentation muss archiviert werden. Diese Dokumentation soll folgendes enthalten:

- Unterschriebene Einverständniserklärung des Spenders\*
- Unterschriebener Anamnesebogen vom Lebendspender\*
- Ärztliche Bestätigung über die Berücksichtigung der zusätzlichen Ausschlusskriterien bei Knochenentnahme
- Dokumentationsbögen über die Laboruntersuchungen
- Dokumentationsbögen über bakteriologische Untersuchungen
- Blutgruppe von Spender und Empfänger
- Datum und Uhrzeit der Knochenentnahme und der –transplantation
- Einverständniserklärung des Spenders zur Durchführung eines HIV-Antikörper-Tests und Hepatitis-Tests 6 Monate nach Knochenentnahme
- Die Kennzeichnung des Knochentransplantates und der dazugehörigen Begleitdokumente zur späteren Identifikation ist sicherzustellen.

Die oben stehend geforderte Dokumentation entfällt in der Regel bei Organspendern, wenn:

- die Zustimmung zur Entnahme auch von Knochen und Knochenteilen zu Lebzeiten vom Spender gegeben wurde, oder
- die Angehörigen neben der Organentnahme auch der Knochenentnahme zugestimmt haben. (217)

## 1.9 Vorarbeiten und Fragestellung der Erhebung

### 1.9.1 Vorarbeiten

Die Thematik der Situation allogener Knochenbanken gehört seit 1986 zu den Hauptaugenmerkern der Arbeitsgruppe „Knochentransplantation“ der Traumatologischen Abteilung der Universitätsklinik der Philipps-Universität Marburg.

In diesem Zusammenhang erfolgten bereits zwei Umfragen zur Erfassung dieser Situation.

Die erste Erhebung stammt aus dem Jahr 1988. Sie erfasste das vorhergehende Jahr, und ihre Ergebnisse wurden in der Zeitschrift „Hygiene und Medizin“ veröffentlicht und erörtert. (180)

Im Jahr 1990 veröffentlichte die Bundesärztekammer im „Deutschen Ärzteblatt“ zum ersten Mal allgemein geltende Richtlinien zum Führen allogener Knochenbanken. (216)

Nach dieser Publikation erfolgte im Rahmen einer Dissertationsarbeit 1992 eine erneute Umfrage zur Situation der Knochenbanken, die wiederum das vorhergehende Jahr erfasste.

### 1.9.2 Fragestellung und Ziel der Erhebung

Im Jahr 1996 kam es zur Novellierung der bestehenden Richtlinien zwecks Anpassung an neueste wissenschaftliche Erkenntnisse. (218)

In diesem Zusammenhang wurde im Jahr 2000 in Anlehnung an die bereits erwähnten Umfragen die dritte derartige Studie durchgeführt, welche Gegenstand dieser Arbeit ist. Ziel dieser Erhebung war die Erfassung der aktuellen Situation, ihrer Ursachen sowie Folgen im Hinblick auf den Betrieb in den allogenen Knochenbanken in Deutschland, um folgende Fragen zu beantworten:

- Welchen Einfluss hatte die Infektionsproblematik (insbesondere HIV)?
- Welchen Einfluss hatten die Richtlinien zum Führen allogener Knochenbanken?
- Zu welchen Veränderungen führten die oben beschriebenen Einflussgrößen?
- Welche Erkenntnisse und Rückschlüsse ergaben sich aus den erhobenen Daten?

## 2. Material und Methode

### 2.1 Ausgangssituation

Im Jahr 1988 erfolgte durch die Arbeitsgruppe „Knochentransplantation“ der Klinik für Unfall-, Wiederherstellungs- und Handchirurgie der Philipps-Universität Marburg zum ersten Mal eine gezielte Erfassung der Situation chirurgischer allogener Knochenbanken in Deutschland.

Zu Beginn des Jahres 1990 wurden im „Deutschen Ärzteblatt“ erstmals Richtlinien zur Führung allogener Knochenbanken veröffentlicht.

Diese Richtlinien haben die Aufgabe, zum einen durch sorgfältige Spenderauswahl, zum anderen durch fachgerechte Transplantatbehandlung, den Empfänger vor möglichen Infektionen mit z.B. HIV oder Hepatitis zu schützen. (216)

Um die Auswirkung dieser Richtlinien auf die deutschen chirurgischen Knochenbanken zu ermitteln, erfolgte im Jahr 1992 eine zweite Umfrage.

1996 wurden die Richtlinien zum Führen einer Knochenbank einer umfangreichen Überarbeitung und Erweiterung unter Berücksichtigung neuerer wissenschaftlicher Erkenntnisse unterzogen. (218)

Aus diesem Grund wurde im Jahr 2000 eine dritte Umfrage an alle chirurgischen Kliniken in Deutschland versandt. Die Originalversion des Fragebogens befindet sich im Anhang dieser Arbeit.

Mit dieser Erhebung wurde die Knochenbanksituation im Jahr 1999 erfasst. Durchführung und Auswertung dieser Umfrage sind Gegenstand dieser Dissertationsarbeit.

#### 2.1.1 Umfrage 1988

Bei der Umfrage von 1988 wurden alle 1001 chirurgische und unfallchirurgische Kliniken bzw. Abteilungen in Deutschland (alte Bundesländer) angeschrieben. Mit dem vorliegenden Fragebogen wurde die Situation der allogenen klinikeigenen Gewebekbanken im Jahr 1987 erhoben. Die Ergebnisse sind dem Kapitel 3.2 zu dargestellt. Der entsprechende Fragebogen ist im Anhang zu finden.

### 2.1.2 Umfrage 1992

Analog der Erhebung von 1988 wurde im Jahr 1992 im Rahmen einer Dissertation eine zweite Umfrage durchgeführt, die von der Form her an die erste angelehnt war, vom Umfang her jedoch ausführlicher gestaltet wurde, und somit genauer auf die seit 1990 bestehenden Richtlinien und deren Auswirkung auf die Knochenbankführung abzielte.

Bei dieser Erhebung wurden 1129 chirurgische und unfallchirurgische Kliniken bzw. Abteilungen in Deutschland (alte Bundesländer) angeschrieben. Die Ergebnisse dieser Umfrage sind ebenfalls im Kapitel 3.2 dokumentiert. Der Fragebogen dieser Erhebung befindet sich ebenfalls im Anhang.

### 2.1.3 Richtlinien zum Führen allogener Knochenbanken 1996

1996 wurden die „Richtlinien zum Führen einer Knochenbank“ durch eine Expertenkommission des wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer vollständig überarbeitet und in zahlreichen Punkten ergänzt. Dabei orientierte man sich in vielen Aspekten an den seit 1988 bestehenden und regelmäßig aktualisierten „Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion“.

In dieser Version wird wie früher zwischen Richtlinien unterschieden, die den Spender betreffen, und solchen, die eine korrekte Transplantatbehandlung vorschreiben. Als mögliche Transplantatquellen kommen neben Lebendspendern erstmals auch Todspender in Frage.

#### 2.1.3.1 Richtlinien zur Spenderselektion

Durch eine exakte Anamneseerhebung des möglichen Spenders soll schon am Anfang der Transplantatgewinnung festgestellt werden, ob die Person ein im Vergleich zu durchschnittlicher Bevölkerung erhöhtes Risiko für HIV-, Virushepatitis- oder andere Infektion hat. Im Gegensatz zu den Richtlinien von 1990 wird seit 1996 zwischen dauerhaftem und zeitlich begrenztem Ausschluss von Knochenspendern differenziert. Dabei erfolgt der Dauerausschluss nach folgenden Kriterien:

- Angehörigkeit zu einer Risikogruppe (Homosexualität, Drogenabhängigkeit, Prostitution, Gefängnisaufenthalt, Häophilie, Herkunft aus entsprechenden Endemiegebieten)
- Nachgewiesene HIV- bzw. HCV-Infektion
- Infektiöse Hepatitis unklarer Ätiologie
- Malaria-Erkrankung oder Herkunft aus einem Malaria-Endemiegebiet
- Sonstige Protozoosen (Babesiose, Leishmaniasis, Trypanosomiasis)

- Erkrankung an Syphilis, Brucellose, Rickettsiose oder Rückfallfieber
- Behandlung mit Hypophysenhormonen humanen Ursprungs
- Creutzfeldt-Jakob-Krankheit in der Familie
- Erhalt von Dura-mater- bzw. Kornea-Transplantaten
- Bösartige Neoplasien (Ausnahme: Plattenepithelkarzinom der Haut und Basaliom)
- Abhängigkeit von Alkohol, Medikamenten und Rauschgift, sowie bei dessen begründetem Verdacht
- Ständige medikamentöse Behandlung

Zeitlich begrenzter Ausschluss erfolgt bei folgenden Gegebenheiten:

- nachgewiesene bzw. durchgemachte Hepatitis B-Infektion; die Zurückstellung erfolgt für  
5 Jahre bis zum virologischen Nachweis einer erloschenen Kontagiosität.
- beim Auftreten von Fieberschüben nach Besuch in Malaria-Endemiegebieten; Zurückstellung erfolgt für 12 Monate bis keine Fieberschübe mehr auftreten, und die Plasmodien-Antikörpertests negativ ausfallen. Treten keine Fieberschübe oder sonstige Hinweise auf Malaria während oder nach dem Aufenthalt auf, beträgt die Dauer 6 Monate.
- Sexual- oder Intimkontakt mit Angehörigen der Risikogruppen für HIV und Virushepatitis. Die Dauer der Zurückstellung beträgt 12 Monate.
- Aufenthalt in einem Staat mit vergleichsweise hoher HIV-, HCV- und HBV-Durchseuchung. Die Dauer der Zurückstellung beträgt 12 Monate seit der Rückkehr.
- Erfolgt eine Tollwutimpfung (als Prophylaxe nach Exposition), darf der Person 12 Monate kein Knochentransplantat entnommen werden.
- Nach Erhalt von Blut- und Plasmaprodukten (ausgenommen Humanalbumin und Eigenblut) sowie nach Verabreichung von Sera tierischen Ursprungs erfolgt eine Sperrzeit von 6 Monaten.
- Nach Stichverletzungen mit blutkontaminierten Injektionsnadeln beträgt die Sperrzeit 6 Monate.
- Nach Akupunktur, Durchbohrung der Haut zur Befestigung von Schmuck und Tätowierung - (falls nicht glaubhaft nachgewiesen werden kann, dass alles unter sterilen Bedingungen durchgeführt wurde) – erfolgt eine Zurückstellung von 6 Monaten.

- Nach Verabreichung von Lebendimpfstoffen (z.B. gegen Poliomyelitis, Gelbfieber, Masern, Röteln, Mumps, Typhus, Cholera) sowie nach anderen Erkrankungen (mit Ausnahme unkomplizierter Infekte) beträgt die Sperrzeit 4 Wochen.

### Klinische Untersuchung

Die Richtlinien zum Führen allogener Knochenbanken schreiben eine klinische Untersuchung des Spenders vor, bei der speziell auf Lymphknotenschwellungen und opportunistische Infektionen geachtet werden soll. Bei auffälligen Befunden gelten die Personen als nicht geeignet.

### Serologische Diagnostik

Mit der Novellierung der Richtlinien von 1996 wurde die Hepatitis C-Testung in die obligate Diagnostik bei Spendern aufgenommen. Seitdem sind folgende Tests vorgeschrieben:

- Hepatitis-B-Virus-Antigen (HBsAG)
- Hepatitisvirus-B-core-Antikörper (HbcAK)
- Hepatitis-C-Virus-Antikörper (HCV-AK)
- Antikörper gegen HIV 1 / 2
- Rhesus-Diagnostik ist neben der AB0-Blutgruppenbestimmung zu dokumentieren, da bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter rhesuskompatibel transplantiert werden muß.
- Nach 6 Monaten ist eine Zweittestung auf HIV 1 / 2 vorgeschrieben. Werden die Transplantate durch ein validiertes Virusinaktivierungsverfahren behandelt, kann die Zweittestung entfallen.

### Knochenentnahme bei Verstorbenen

Die Transplantatentnahme bei Toten setzt deren vorheriges Einverständnis bzw. Einwilligung der Angehörigen voraus.

Im Hinblick auf die serologische Diagnostik gibt es keinen Unterschied zu den Bestimmungen bei Lebendspendern.

Ausschlusskriterien bei Verstorbenen sind:

- Tod durch Vergiftung
- Eintritt des Todes länger als 24 Stunden zurückliegend, wenn der Körper nicht innerhalb der ersten 6 Stunden nach Todeseintritt gekühlt wurde. In allen anderen Fällen keine Entnahme später als 12 Stunden nach Eintritt des Todes.

- Dauer der künstlichen Beatmung länger als 3 Tage vor Feststellung des Todes.

### 2.1.3.2 Transplantatbezogene Richtlinien

#### Bakteriologische Untersuchung

Die Knochenentnahme hat steril zu erfolgen. Dies soll durch bakteriologische Abstriche gesichert werden. Dabei soll das aerobe und das anaerobe Bakterienspektrum abgeklärt werden.

#### Transplantatbehandlung

Die Knochen haben nach deren Entnahme steril verpackt zu sein. Dies geschieht entweder mit einer Dreifach-Weichverpackung oder mit einer Einfach-Hartverpackung. Die Lagerung soll bei einer Temperatur von mindestens  $-70^{\circ}\text{C}$  erfolgen, sie soll nicht länger als 5 Jahre dauern.

#### Dokumentation

Für die Transplantation von Knochengewebe hat eine sorgfältige Dokumentation zu erfolgen. Diese soll folgendes enthalten:

- Unterschriebene Einverständniserklärung von Spender und Empfänger
- Unterschriebener Anamnesebogen von Lebendspender
- Ärztliche Bestätigung über Berücksichtigung der zusätzlichen Ausschlusskriterien bei Knochenentnahme von Verstorbenen
- Dokumentationsbögen über Laboruntersuchungen
- Dokumentationsbögen über bakteriologische Untersuchungen
- Blutgruppe von Spender und Empfänger
- Datum und Uhrzeit der Knochenentnahme und der –transplantation
- Einverständniserklärung des Spenders bzw. des Empfängers zur HIV-Testung
- Kennzeichnung des Knochentransplantates und der dazugehörenden Dokumente zur späteren Identifizierung

## 2.2 Vorgehensweise

### 2.2.1 Auswahl der Häuser

Zur Erfassung der Situation der allogenen Knochenbanken in Deutschland im Jahr 1999 wurden alle unfallchirurgischen Kliniken und Abteilungen sowie chirurgische Häuser und Abteilungen, die auch eine traumatologische Versorgung boten, ausgewählt. Die Anzahl der Betten war in allen Fällen nicht von Bedeutung. So wurden 1398 Häuser ermittelt und postalisch angeschrieben.

### 2.2.2 Erstellen des Fragebogens 2000

Zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse orientierte sich der Fragebogen 2000 sehr stark an dem aus dem Jahr 1992. Die Fragen und deren Antwortmöglichkeiten wurden an die novellierten Richtlinien von 1996 angepasst.

Analog zu den Richtlinien wurden auch die Fragen nach bestimmten Gesichtspunkten erstellt und in vier Kategorien zusammengefasst:

- 1) Allgemeine Fragen
- 2) Fragen zur Spenderselektion
- 3) Fragen zur Transplantatbehandlung
- 4) Fragen zur Auswirkung der AIDS-Problematik und der Richtlinien auf die Führung der Knochenbank sowie Kritikpunkte und Verbesserungsvorschläge.

#### **1) Allgemeine Fragen**

In diesem Themenkomplex gab es Fragen nach dem Betreiben einer Knochenbank, eventuell nach Gründen für deren Auflösung, dem Bedarf an allogenen Transplantaten und deren Bezugsquellen sowie der Anzahl, der Art und der Herkunft der Knochentransplantate. Des Weiteren wurde nach der jeweiligen Bettenzahl gefragt. (Fragen 1-4, 8-10, 26)

#### **2) Fragen zur Spenderselektion**

Im Hinblick auf die Spenderselektion war es von Interesse, ob und wie ausführlich eine Anamnese erhoben wurde; ob eine Einverständniserklärung zur Knochenentnahme und zum HIV-Test eingeholt wurde; welche labordiagnostischen Untersuchungen durchgeführt wurden und ob die Spender klinisch untersucht wurden. (Fragen 11-15)



### **3) Fragen zum Transplantat**

#### 3a. Kriterien für die Transplantatauswahl

Hierbei wurde nach Eingriffen gefragt, bei denen Knochentransplantate eingesetzt wurden sowie nach den Spendern (autogen, Lebendspender, Organspender); nach der Form der Transplantate und nach der zahlenmäßigen Tendenz der autogenen und allogenen Knochentransplantationen (zunehmend, gleich bleibend, abnehmend). (Fragen 5-7)

#### 3b. Transplantatuntersuchung

Diese Frage beinhaltete die bakteriologische und die histologische Untersuchung des Knochentransplantates. (Frage 16)

#### 3c. Transplantatbehandlung

Hierzu gehörten Fragen nach sekundärer Sterilisation des Knochens sowie nach Verwendung von Antibiotikazusätzen. (Fragen 17 und 22)

#### 3d. Transplantatverpackung

Hierbei wurde nach der Art und Anzahl der Verpackungshüllen gefragt. (Frage 20)

#### 3e. Transplantatlagerung

Diese Fragen bezogen sich auf die Form der Konservierung, die Lagerungstemperatur, die Verwendung von Gefrierschutzmitteln sowie nach der durchschnittlichen und der maximalen Lagerungsdauer der Transplantate. (Fragen 18, 19, 21)

### **4) Fragen zur Auswirkung der AIDS-Problematik und der Richtlinien auf die Führung der Knochenbank sowie Kritikpunkte und Verbesserungsvorschläge**

Bei diesem Punkt hatten die Befragten die Möglichkeit sich offen und mit eigenen Worten zu den Konsequenzen der AIDS-Problematik und der durch die Bundesärztekammer erlassenen Richtlinien bezüglich der Führung ihrer Knochenbank zu äußern. Des Weiteren konnten sie ihre eigenen Kritikpunkte und Verbesserungsvorschläge zu diesen Richtlinien einbringen. (Fragen 23-25)

### 2.2.2.1 Allgemeine Fragen

Bei der *Frage 1* wurde nach der Existenz einer Knochenbank gefragt. Als Antwortmöglichkeiten gab es: „Ja“ mit der Zusatzfrage nach dem Gründungsjahr, „Nein“ und „Aufgelöst“ mit den Zusatzfragen nach dem Auflösungsjahr und –grund. Durch die Differenzierung zwischen „Nein“ und „Aufgelöst“ konnte man zwischen Häusern unterscheiden, die niemals eine Knochenbank betrieben haben und solchen, die ihre Knochenbank in der Vergangenheit geschlossen haben. Von besonderem Interesse war bei letzteren der Grund der Auflösung im Hinblick auf die HIV-Problematik und die verschärften Richtlinien.

Diese Frage wurde unverändert aus dem Bogen von 1992 übernommen. Im Bogen von 1988 kam diese Frage nicht vor.

*Frage 2* wendete sich an Kliniken, die keine Knochenbank (bzw. keine mehr) betrieben. Es wurde erfragt, ob in diesen Häuser dennoch ein Bedarf an allogenen Transplantaten bestand. Es gab 3 Antwortmöglichkeiten: „keiner“, „selten“ und „häufiger“.

Diese Frage wurde im Vergleich zu den Umfragen von 1988 und 1992 neu aufgenommen. Sie sollte zusätzliche Informationen über die Bedarfsabdeckung im Hinblick auf die Regelung der Versorgungsaufgaben von Knochenbanken gemäß §4a AMG liefern.

In der *Frage 3* wurde nach der Anzahl von autogenen und allogenen Transplantationen gefragt. Dieser Teil wurde ebenfalls aus der Erhebung von 1992 unverändert übernommen. 1988 war er in 2 Fragen aufgeteilt. (Fragen 9, 10)

*Frage 4* kommt in dieser oder ähnlicher Form in allen 3 Umfragen vor: 1988 als Frage 1 und 1992 als Frage 3. In dieser Erhebung gab es mehrere klare Antwortmöglichkeiten, um den befragten Kliniken das Antworten zu erleichtern. Es wurde nach der Art der Knochentransplantate gefragt. Mögliche Antworten waren:

- „autogen“
- „allogen“ mit weiterer Unterteilung der Quellen in „Multiorganspender“, „Hüft-TEP“, „Amputationen“ und „Sonstige“, beim letzteren konnte man weitere Transplantatquellen eintragen.
- „synthetische Knochenersatzstoffe“ mit Auflistung gängiger Materialien: „Endobone“, „Biobone“, „Norian-SRS“ und „Sonstige“ mit der Möglichkeit andere Knochenersatzstoffe zu nennen.

*Frage 8* beschäftigte sich mit den Versorgungsaufgaben der Knochenbanken. Hierbei gab es 3 Antwortmöglichkeiten: „Eigenversorgung“, „weitere Kliniken im eigenen Haus“ und „Kliniken in anderen Krankenhäusern“. Bei jedem Punkt konnte man

entsprechende Prozentzahlen angeben. Diese Frage gab es in der gleichen Form 1992; 1988 wurde diese Frage nicht gestellt.

In der *Frage 9* ging es darum, ob der Bedarf an allogenen Transplantaten durch eigenes Aufkommen gedeckt werden konnte, wobei es die Antwortmöglichkeiten „Ja“ und „Nein“ gab. Dies entspricht der Frage 8 von 1992; 1988 wurde diese Frage nicht gestellt.

*Frage 10* beschäftigte sich mit der Notwendigkeit des Bezuges allogener Knochentransplantate durch Dritte (analog zu Frage 9 von 1992; 1988 wurde diese Frage nicht gestellt). Um genauere Informationen zu bekommen, wurde diese Frage unterteilt in 10a, 10b. und 10c.

In 10a. wurde nach der Notwendigkeit des Bezuges allogener Knochentransplantate durch andere Kliniken mit den Antwortmöglichkeiten „Ja“ und „Nein“ gefragt. Sollte die Frage bejaht werden, wurde genauer nach diesen Kliniken gefragt.

10b. befasste sich mit dem Bezug allogener Transplantate von kommerziellen Anbietern, wobei ebenfalls mit „Ja“ und „Nein“ geantwortet werden konnte.

In 10c. wurde nach externer Aufarbeitung von allogenen Knochentransplantaten durch kommerzielle Anbieter ebenfalls mit den Antwortmöglichkeiten „Ja“ und „Nein“ gefragt.

In *Frage 26* ging es um die Anzahl der Betten. Wurden hierbei keine Angaben gemacht, wurde die Angaben aus dem Adressenkatalog „Deutsche Chirurgie ‘98“ übernommen.  
(139)

#### 2.2.2.2 Fragen zur Spenderselektion

Am Anfang der Spenderselektion steht die ausführliche Anamnese. Während sich die Umfrage von 1988 noch nicht damit befasste, wurde 1992 gezielt nach dem Erheben einer Spenderanamnese gefragt (*Frage 10*). Diese Frage wurde 2000 in ihrer Grundform übernommen und um einige Punkte erweitert und somit auf den aktuellsten Stand gebracht (*Frage 11*). Dabei wurde erst nach dem Erheben einer Spenderanamnese gefragt mit den Antwortmöglichkeiten „Ja“ und „Nein“. Wurde mit „Ja“ geantwortet, gab es 15 weitere Punkte, die anzukreuzen waren, falls die jeweilige Frage an den Spender gestellt wurde.

Im Vergleich zur Erhebung von 1992 kamen folgende Anamnese Punkte hinzu:

- Sexual- oder Intimkontakt(e) zu Angehörigen der Risikogruppen
- Unklare fieberhafte Erscheinungen nach einem Tropenaufenthalt innerhalb der letzten 6 Monate
-

- Herkunft aus einem Malaria-Endemiegebiet
- Hornhautübertragung (Kornea-Transplantation)
- Tuberkulose-Erkrankung / Tuberkulose-Therapie
- Alkohol- und Medikamentenabhängigkeit

Die weiteren Unterfragen sind dem Originalfragebogen zu entnehmen. (siehe Anhang!)

Die *Fragen 12, 13, 15* waren jeweils mit „Ja“ oder „Nein“ zu beantworten.

*Frage 12* beschäftigte sich mit dem Erheben einer Einverständniserklärung des Spenders zur Transplantation. Diese Frage kam im gleichen Wortlaut in der Erhebung von 1992 vor; im Jahr 1988 wurde sie nicht gestellt.

In der *Frage 13* ging es um das Erheben einer Einverständniserklärung des Spenders zum HIV-Test. Im Jahr 1988 war sie ein Teil der Frage 3, und im Jahr 1992 war es die Frage 12.

*Frage 14* galt der Labordiagnostik. Sie war auch Bestandteil der Erhebung von 1992 und wurde 2000 um folgende Punkte erweitert:

- HBcAk
- Hepatitis B-Wiederholungstest
- Hepatitis C-Wiederholungstest
- HTLV I
- ALAT, ALT (GPT)

Nach den Testungen auf HIV 1 / 2, Hepatitis B, Lues, Malaria und CMV wurde 1988 im Rahmen der Frage 2, nach HIV-Wiederholungstest im Rahmen der Frage 3 und nach Blutgruppen- und Rhesuskompatibilität in der Frage 12 gefragt.

*Frage 15* befasste sich mit der klinischen Untersuchung des Spenders auf das Vorliegen von Lymphknotenschwellungen und opportunistischen Infektionen. Während diese Frage 1988 nicht gestellt wurde, kam sie 1992 wortgleich als Frage 14 vor.

### 2.2.2.3 Fragen zum Transplantat

#### Kriterien für die Transplantatauswahl

Der Aspekt der Transplantatauswahl beinhaltete in erster Linie die Frage, ob ein autogenes Knochentransplantat oder ein allogener Knochen vom Lebendspender bzw. vom Organspender eingesetzt wurde. Danach stellte sich die Frage, für welche Eingriffe die jeweiligen Knochen am besten geeignet waren.

Die *Frage 5* befasste sich mit dieser Thematik. So wurden folgende Eingriffe aufgelistet, für die es jeweils 3 Ankreuzmöglichkeiten („autogen“, „allogen vom Lebendspender“ und „allogen vom Organspender“) gab:

- Frakturen
- Endoprothesenimplantation
- Endoprothesenwechsel
- Korrekturosteotomien
- Pseudarthrosen
- Zysten
- Tumoren

Diese Frage gab es im selben Wortlaut 1992 als Frage 4; die Erhebung von 1988 berücksichtigte diese Fragestellung nicht.

Eine weitere Frage zur Auswahl der Transplantate bestand Nennung der Transplantatform, womit sich 2000 die *Frage 6* beschäftigte. Als mögliche Antworten gab es folgende Transplantatformen:

- gemahlen
- Spongiosachips
- Spongiosa-Block
- Cortico-spongiöser Block
- Corticalisspäne
- Massivtransplantate
- Andere Formen (mit der Möglichkeit diese einzutragen)

Diese Frage gab es auch in der Erhebung von 1992 als Frage 5 in nahezu gleicher Form (es fehlte lediglich die Angabe zu Massivtransplantaten). 1988 wurde in der Frage 7 auch nach der Transplantatform gefragt mit den Antwortmöglichkeiten:

- zerkleinert
- Spongiosa-Block

- Cortico-spongiöser Block
- Andere Formen

Die Tendenz bezüglich der Anzahl von Knochentransplantationen wurde in *Frage 7* hinterfragt. Dabei wurde eruiert, ob die Anzahl autogener und allogener Transplantationen zunehmend, gleich bleibend oder abnehmend war. Dieser Aspekt tauchte auch in den vorhergehenden Umfragen auf (1988 als Frage 11, 1992 als Frage 6).

### Transplantatuntersuchung

Das entnommene Transplantat sollte entsprechend den Richtlinien bakteriologisch untersucht werden. Mit dieser Thematik beschäftigte sich die *Frage 16*. Um möglichst detaillierte Informationen zu erhalten, wurden die Antwortmöglichkeiten bei der Frage nach der Transplantatuntersuchung wie folgt aufgelistet:

- Bakteriologische Abstriche (mit weiterer Aufteilung in „Aerob“ und „Anaerob“)
- Bakteriologische Untersuchung der Transplantatprobe
- Bakteriologische Untersuchung der Spülflüssigkeit
- Andere bakteriologische Untersuchungstechniken (mit der Möglichkeit solche zu nennen)
- Bakteriologie bei Entnahme
- Bakteriologie nach abgeschlossener Präparation / Konservierung
- Bakteriologie bei Verwendung der Transplantate
- Histologische Untersuchung einer Transplantatprobe

In der Erhebung von 1992 kam dies als Frage 15 fast im selben Wortlaut vor, (der Punkt „Bakteriologische Untersuchung der Spülflüssigkeit“ war nicht aufgelistet). In der Erhebung von 1988 war dies ein Teil der Frage 2 mit den Antwortmöglichkeiten:

- Histologie
- Bakteriologie (mit Unterteilung in „qualitativ“ und „quantitativ“)
- Bakteriologische Zwischenkontrollen

## Transplantatbehandlung

Im Hinblick auf die Transplantatbehandlung wurden analog zur Umfrage von 1992 zwei Fragen gestellt. In der *Frage 17* (1992 Frage 16) wurde nach der Verwendung von Antibiotikazusätzen gefragt. Als mögliche Antworten gab es „Ja“ und „Nein“. Bei der Antwort „Ja“ wurde gebeten, den Namen der Antibiotika einzutragen. Die Frage 8 von 1988 war inhaltlich gleich und unterschied sich lediglich im Wortlaut.

*Frage 22* beschäftigte sich mit der sekundären Sterilisation bzw. Desinfektion der Knochentransplantate. Auch hier konnte grundsätzlich „Ja“ oder „Nein“ geantwortet werden. Wurde die Frage bejaht, gab es in eine Auflistung mögliche Verfahren zu benennen:

- Wärmebehandlung bei 80°C (=Lobator-Verfahren)
- Autoklavierung (mit der Möglichkeit, die Temperaturzahl einzutragen)
- Ethylenoxidbehandlung
- Strahlensterilisation (mit der Möglichkeit, die Strahlendosis und –quelle einzutragen)
- Peressigsäure / Unterdruckbehandlung
- Sonstige Verfahren (mit freiem Textfeld für die verwendete Methode)

## Transplantatverpackung

Mit der Form der Transplantatverpackung befasste sich *Frage 20*. Mögliche Antworten waren hierbei:

- Glas
- Kunststoffbehälter
- Kunststofftüten (mit Unterteilung in Einfach-, Zweifach- und Dreifachverpackung)
- Andere Formen (mit freiem Textfeld für alternative Verpackungsformen)

Im Vergleich zur Erhebung von 1992 entfiel bei Glas die Unterteilung in Behälter mit Schraubverschluss, Überwurfdeckel und Petrischale.

In der Frage 6 aus dem Jahr 1988 erfolgte die Aufteilung der Behälter in:

- Glas
- Kunststoff
- Feste Behältnisse
- Tüten

## Transplantatlagerung

Die Frage nach der Konservierung der Transplantate wurde in verschiedenen Formen in allen drei Erhebungen gestellt. Dabei gab es 2000 bei *Frage 18* folgende Antwortmöglichkeiten:

- Tiefkühlung (mit der Unterteilung: -30°C, -40°C, -50°C, -60°C, -70°C, -80°C und „andere Temperaturen“ mit freiem Textfeld)
- Gefriertrocknung
- Andere Konservierungsmethoden (mit freiem Textfeld)

Diese Frage gab es 1992 (*Frage 17*) in ähnlicher Form mit folgenden Temperaturangaben: -30°C, -40°C, -60°C und -80°C. In den übrigen Punkten gab es keinen Unterschied.

1988 wurde lediglich nach der Lagerungstemperatur gefragt (*Frage 4*) mit folgenden Antwortmöglichkeiten: -20°C, -40°C, -80°C und andere Temperaturen (mit freiem Textfeld).

In *Frage 19* ging es um den Einsatz von Gefrierschutzmitteln (Kryoprotektiva) mit „Ja“ und „Nein“ als mögliche Antworten. Wurde mit „Ja“ geantwortet, wurde nach Namen / Art gefragt. Diese Frage wurde wortgleich aus der Erhebung von 1992 (*Frage 18*) übernommen. 1988 wurde nicht danach gefragt.

*Frage 21* befasste sich mit der durchschnittlichen und der maximalen Lagerungsdauer der Knochentransplantate mit jeweils freien Textfeldern für Zahlenangaben. Diese Frage wurde bereits 1988 (*Frage 5*) und 1992 (*Frage 20*) gestellt.

### 2.2.2.4 Fragen zur Auswirkung der AIDS-Problematik und der Richtlinien auf die Führung der Knochenbank sowie Kritikpunkte und Verbesserungsvorschläge

Die AIDS-Problematik spielte bereits 1988 eine Rolle; so wurden die Kliniken gefragt, ob sich dadurch etwas in der Führung der Knochenbank geändert hätte (Teil der *Frage 3*). Diese Frage wurde auch 1992 (*Frage 22*) und 2000 (*Frage 23*) in selber Form gestellt, mit der Gelegenheit für die Befragten, sich dazu frei zu äußern.

Analog zur AIDS-Problematik wurde die Frage nach Änderungen im Führen der Knochenbank gestellt (Erhebung von 2000 *Frage 24*, Erhebung von 1992 *Frage 23*).

*Frage 25* bot den Befragten Kritikpunkte und Verbesserungsvorschläge zu den Richtlinien vorzulegen (analog zur *Frage 25* von 1992).



### 2.2.3 Auswertung der Fragebögen

Die zurückgesandten Fragebögen wurden sofort nach Eingang mit dem Datenverarbeitungsprogramm „Access-Microsoft“ ausgewertet. Hierzu wurde eine spezielle Eingabemaske kreiert. Die eingehenden Daten konnten bis auf die Klartext-Antworten per Mausklick eingegeben werden. Jedem zurückgesandten Antwortbogen wurde eine fortlaufende Nummer zugeteilt um die Anonymität der Antworten zu gewährleisten. Die Eingabemaske wurde mit der Access-Datenbank verknüpft. Zur Abfrage und Auswertung der Daten wurden zahlreiche „Filterfunktionen“ erstellt, die nach vorheriger Markierung der relevanten Daten eine schnelle tabellarische und graphische Auswertung der Ergebnisse gewährleisteten.

Zum Vergleich der Umfragen wurden die ausgewerteten Daten den bereits vorliegenden Ergebnissen der Erhebungen von 1992 und 1988 gegenübergestellt.

#### 2.2.3.1 Datencodierung

Bereits die Erstellung der Fragebögen erfolgte mit dem Ziel möglichst aussagekräftige und präzise Informationen zu erhalten. Daher war eine einheitliche Informationsverschlüsselung in der extra zu diesem Zwecke programmierten Datenbank mit zahlreichen automatisierten Auswertungsabfragen notwendig.

#### Frage 1: Betreiben einer Knochenbank

Bei dieser Frage gab es zunächst 3 Antwortmöglichkeiten: „Ja“, „Nein“ und „Aufgelöst“. Die Verschlüsselung erfolgte mit 4 Ziffern; „Ja“ = 1, „Nein“ = 2, „Aufgelöst“ = 3, wurde keine Antwort angekreuzt, wurde mit der Ziffer 0 verschlüsselt. Bei „Ja“ oder „Aufgelöst“ als Antwort wurde nach dem Gründungs- bzw. Auflösungs-jahr gefragt. Diese Angaben wurden als vierstellige Zahlen eingegeben. Im Falle einer Auflösung gab es zusätzlich die Frage nach dem Grund für die Auflösung. Für diese Antwort war ein freies Textfeld errichtet. Diese Angaben wurden in einer Klartextanalyse ausgewertet.

#### Frage 2: Bedarf an allogenen Transplantaten

Auch diese Frage, bei der es 3 mögliche Antworten gab („keiner“, „selten“ und „häufiger“), wurde ebenfalls mit 4 Ziffern verschlüsselt – „keiner“ = 1, „selten“ = 2, „häufiger“ = 3, keine Angabe = 0.

### Frage 3: Anzahl autogener und allogener Transplantationen

Die genannten Werte wurden direkt übernommen. Um Missverständnisse zu vermeiden, wurden „keine Angaben“ nicht mit 0 verschlüsselt, sondern das Feld blieb leer. Bei Bereichsangaben wie z.B. 20 bis 30 wurde der Mittelwert eingetragen (hier 25). Angaben, bei denen sich eine Kommazahl als Mittelwert ergab, wurde auf- bzw. abgerundet.

### Frage 4: Art der Knochentransplantate

Bei der Frage nach der Art der Transplantate gab es 3 Hauptantworten („autogen“, „allogen“ und „synthetische Knochenersatzstoffe“). Die Punkte wurden einzeln verschlüsselt; angekreuzte Antworten bekamen den Wert 1 und die nicht angekreuzten den Wert 0 zugeordnet.

Die allogen Transplantate wurden ihrer Herkunft nach in folgende Punkte unterteilt:

- Multiorganspender
- Hüft-TEP
- Amputationen
- Sonstige (mit freiem Textfeld)

Die synthetischen Knochenersatzstoffe wurden unterteilt nach Handelsnamen in:

- Endobone
- Biobone
- Norian SRS
- Sonstige (mit freiem Textfeld)

Die Klartextangaben wurden nicht mit Zahlen verschlüsselt, sondern der Wortlaut direkt übernommen. Die Angaben unter „Sonstige“ wurden individuell ausgewertet.

### Frage 5: Indikationen zur Transplantation

Es wurden folgende Indikationen zur Knochentransplantation aufgelistet:

- Frakturen
- Endoprothesenimplantation
- Endoprothesenwechsel
- Korrekturosteotomien
- Pseudarthrosen
- Zysten
- Tumoren

Jeder Indikation, die die Herkunft der Transplantate beschrieben („autogen“, „allogen vom Lebendspender“ und „allogen vom Organspender“) wurden 3 „Ankreuzkästchen“ zugeordnet. Mehrfachnennungen waren möglich. Die Verschlüsselung erfolgte mit 2 Zahlen: angekreuzt = 1, nicht angekreuzt = 0.

#### Frage 6: Form der Transplantate

Bezüglich der Transplantatform wurden 7 mögliche Antworten aufgelistet, die anzukreuzen waren, falls diese Form verwendet wurde:

- gemahlen
- Spongiosachips
- Spongiosa-Block
- Cortico-spongiöser Block
- Corticalisspäne
- Massivtransplantate
- Andere Formen (mit freiem Textfeld)

Auch hier waren Mehrfachnennungen möglich. Die Verschlüsselung erfolgte wie bei Frage 5 mit 2 Zahlen: angekreuzt = 1, nicht angekreuzt = 0. Die Angaben „Andere Formen“ wurden individuell ausgewertet.

#### Frage 7: Tendenz

Bei der Frage nach der Tendenz der Anzahl jeweils autogener und allogener Transplantationen gab es (wie in Frage 1) 3 Antwortmöglichkeiten:

- zunehmend
- gleich bleibend
- abnehmend

Verschlüsselt wurde auch hierbei mit 4 Ziffern; „zunehmend“ = 1, „gleich bleibend“ = 2, „abnehmend“ = 3, keine Angaben = 0.

#### Frage 8: Versorgungsaufgaben der Knochenbank

Gefragt wurde nach Versorgungsaufgaben der Knochenbank. Es wurden 3 Antwortmöglichkeiten angegeben:

- Eigenversorgung
- weitere Kliniken im eigenen Haus
- Kliniken in anderen Krankenhäusern

Die von den Kliniken angegebenen Prozentzahlen wurden direkt übernommen.

#### Frage 9: Deckung des Bedarfs

Auf die Frage, ob die Häuser den Bedarf an allogenem Knochen durch eigenes Aufkommen decken können, gab es zwei mögliche Antworten: „Ja“ und „Nein“. Die Verschlüsselung erfolgte mit 3 Zahlen: „Ja“ = 1, „Nein“ = 2, „keine Angaben“ = 0.

### Frage 10: Versorgung durch Dritte

Bei der Frage nach der Notwendigkeit des Bezuges von allogenen Transplantaten wurde gezielt gefragt nach: Bezug von anderen Kliniken (10a.), Bezug von kommerziellen Anbietern (10b.) und externe Aufarbeitung der Transplantate durch kommerzielle Anbieter (10c).

Es gab analog zu Frage 9 dieselben Antwortmöglichkeiten, die in gleicher Weise verschlüsselt wurden. Die Angaben im Textfeld bei 10a. wurden individuell ausgewertet.

### Frage 11 Spenderanamnese

Analog zu Frage 9 und 10 gab es auf die Frage, ob eine Spenderanamnese erhoben wurde, die Antwortmöglichkeiten „Ja“ und „Nein“ mit der selben Verschlüsselung („Ja“ = 1, „Nein“ = 2, „keine Angaben“ = 0).

Bei „Ja“ als Antwort folgten Fragen zu detaillierten Einzelthemen der Anamnese. Zu jedem Punkt gab es ein „Ankreuzkästchen“ mit der üblichen Verschlüsselung („angekreuzt“ = 1, „nicht angekreuzt“ = 0).

### Frage 12 und 13: Einverständniserklärung

Auch bei den Fragen 12 und 13 gab es zwei mögliche Antworten („Ja“ und „Nein“). Hierbei wurde gefragt, ob eine Einverständniserklärung zur Transplantation (Frage 12) und zum HIV-Test (Frage 13) erhoben wurde. Verschlüsselt wurde auf bekannte Weise: „Ja“ = 1, „Nein“ = 2, „keine Angaben“ = 0.

#### Frage 14: Labordiagnostik beim Spender

Die einzelnen aufgelisteten Laboruntersuchungen konnten angekreuzt werden. Verschlüsselt wurde nach dem Schema: „angekreuzt“ = 1, „nicht angekreuzt“ = 0. Bei den Fragen nach dem Zeitintervall der Wiederholungstestungen wurden die angegebenen Zahlenwerte direkt übernommen.

#### Frage 15: Klinische Untersuchung des Spenders

Bei der Frage, ob eine klinische Untersuchung des Spenders erfolgte, gab es wieder die Antwortmöglichkeiten „Ja“ und „Nein“ mit dem bekanntem Verschlüsselungsschema: „Ja“ = 1, „Nein“ = 2, „keine Angaben“ = 0.

#### Frage 16: Bakteriologische Transplantatuntersuchung

Ähnlich wie z.B. bei den Fragen 6, 11 oder 14 wurden hierbei einzelne Untersuchungen aufgelistet und konnten jeweils angekreuzt werden. Verschlüsselungsschema war wieder: „angekreuzt“ = 1, „nicht angekreuzt“ = 0; beim Punkt „andere bakteriologische Untersuchungstechniken“ wurden die Angaben aus dem Textfeld übernommen und als Klartextanalyse individuell ausgewertet.

#### Frage 17: Antibiotikazusätze

Analog zu anderen Fragen mit „Ja“ oder „Nein“ als Antworten erfolgte bei der Frage nach Antibiotikazusätzen die Verschlüsselung in „Ja“ = 1, „Nein“ = 2, „keine Angaben“ = 0. Wurde die Frage bejaht, wurde um Angaben, welche Antibiotika zum Einsatz kamen, gebeten. Die Auswertung erfolgte individuell, wobei immer der internationale Name des Präparates eingetragen wurde.

#### Frage 18: Konservierung

Die einzelnen Konservierungsmethoden und –temperaturen wurden nach dem „Ankreuzkästchen“-Schema verschlüsselt: „angekreuzt“ = 1, „nicht angekreuzt“ = 0. Beim Punkt „andere Temperaturen“ wurde der angegebene Wert direkt übernommen. Die Angaben „andere Konservierungsmethoden“ wurden individuell ausgewertet.

### Frage 19: Gefrierschutzmittel

Die Verschlüsselung der Antworten auf die Frage nach Verwendung von Gefrierschutzmitteln erfolgte nach dem „Ja/Nein“-Schema: „Ja“ = 1, „Nein“ = 2, „keine Angaben“ = 0. Bei Verwendung von Kryoprotektiva wurde genauer nachgefragt, um welche es sich handelte. Die Angaben vom Textfeld wurden individuell ausgewertet.

### Frage 20: Verpackungsform

Verschlüsselt wurde wieder nach dem „Ankreuzkästchen“-Schema: „angekreuzt“ = 1, „nicht angekreuzt“ = 0. Beim Punkt „andere Formen“ gab es ein Textfeld, dessen Auswertung individuell erfolgte.

### Frage 21: Lagerungsdauer

Bei der Frage nach der durchschnittlichen und maximalen Lagerungsdauer wurden analog zur Frage 3 die Zahlen direkt übernommen, bei Bereichsangaben wurde der Mittelwert errechnet und ggf. auf- oder abgerundet.

### Frage 22: Sekundäre Sterilisation

Zunächst wurde nach Durchführung sekundärer Sterilisation mit Antwortmöglichkeiten nach dem „Ja/Nein“-Schema: „Ja“ = 1, „Nein“ = 2, „keine Angaben“ = 0. Bei Durchführung der Sterilisation wurden die einzelnen Methoden nach dem „Ankreuzkästchen“-Schema aufgelistet und verschlüsselt: „angekreuzt“ = 1, „nicht angekreuzt“ = 0. Die Temperatur- und Strahlendosisangaben wurden direkt übernommen; die Angaben unter „sonstige“ wurden individuell ausgewertet.

### Frage 23 – 25: Veränderungen in Knochenbanken, Kritik

Die Fragen nach Veränderungen in der Führung von Knochenbanken durch die AIDS-Problematik (Frage 23) und durch die Richtlinien (Frage 24) sowie nach Kritikpunkten und Verbesserungsvorschlägen zu diesen Richtlinien (Frage 25) wurden offen gestaltet, und die Antworten wurden individuell als Klartextanalyse ausgewertet.

### Frage 26: Bettenzahl

Hierbei wurde die angegebene Zahl entweder aus dem Fragebogen, oder (falls nicht angegeben) aus dem Buch „Deutsche Chirurgie `98“ übernommen. (139)

#### 2.2.4 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche erfolgte überwiegend über das Internet mit Hilfe des Suchprogramms „Medline“ sowie von Suchmaschinen wie z.B. „yahoo“, „google“ etc. In den gefundenen Texten wurde nach weiteren Literaturangaben gesucht und ihnen nachgegangen.

## Ergebnisse

### 3.1 Auswertung der Fragebögen über das Jahr 1999

Bei der Erhebung über das Jahr 1999 wurden 1398 unfallchirurgische Kliniken angeschrieben, von denen 716 (51,2 %) geantwortet hatten.

Bei 713 von diesen 716 Häusern konnte die Bettenzahl erfasst und auf eine Gesamtsumme von 50 320 bestimmt werden.

#### 3.1.1 Allgemeine Fragen

Bei der Umfrage gaben von den oben genannten 716 Kliniken 126 an, eine Knochenbank zu betreiben; 530 hatten nie eine, und 60 Häuser hatten ihre Knochenbank aufgelöst.

Nach einer genaueren Betrachtung der Fragebögen fiel auf, dass 6 Kliniken angegeben haben, keine Knochenbank zu betreiben. (4 Häuser behaupteten, nie eine Knochenbank gehabt zu haben, 2 Häuser gaben eine Auflösung an.)

Diese Kliniken verwenden und bewahren jedoch autoklavierte allogene Spongiosa auf, und erfüllten somit definitionsgemäß die Bedingungen zum Führen einer allogenen Knochenbank.

In diesem Fall ergab sich folgende Situation:

132 Kliniken (18,4 %) betrieben eine Knochenbank; 526 Kliniken (73,5 %) hatten nie eine; und 58 Kliniken (8,1 %) lösten ihre Knochenbank auf.

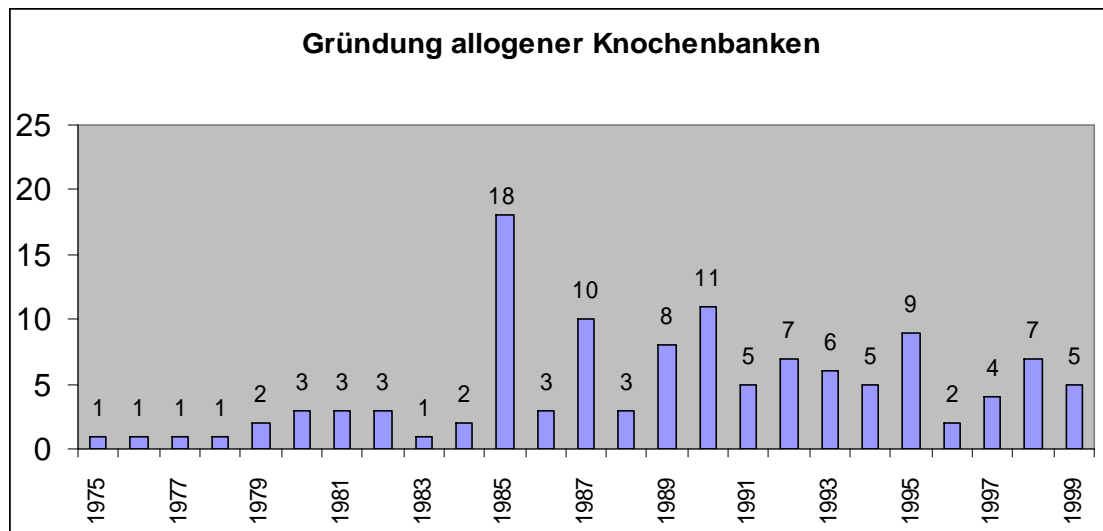
Die Frage nach dem Gründungsjahr lieferte folgendes Ergebnis:

Die älteste von den heute noch betriebenen Knochenbanken stammte aus dem Jahr 1975.

In den Jahren 1975 bis 1979 wurden 6 Knochenbanken gegründet. In dem Zeitraum zwischen 1980 und 1984 waren es 12 an der Zahl. Zwischen den Jahren 1985 und 1989 haben 42 Kliniken eine Knochenbank errichtet. In der Zeit zwischen 1990 und 1994 waren es 34 Kliniken. Zwischen 1995 und 1999 konnten 27 neue Knochenbanken verzeichnet werden.

11 Kliniken machten keine Angaben zum Gründungsjahr.





**Abbildung 1: Gründung allogener Knochenbanken (Anzahl der Kliniken) nach Jahreszahl**

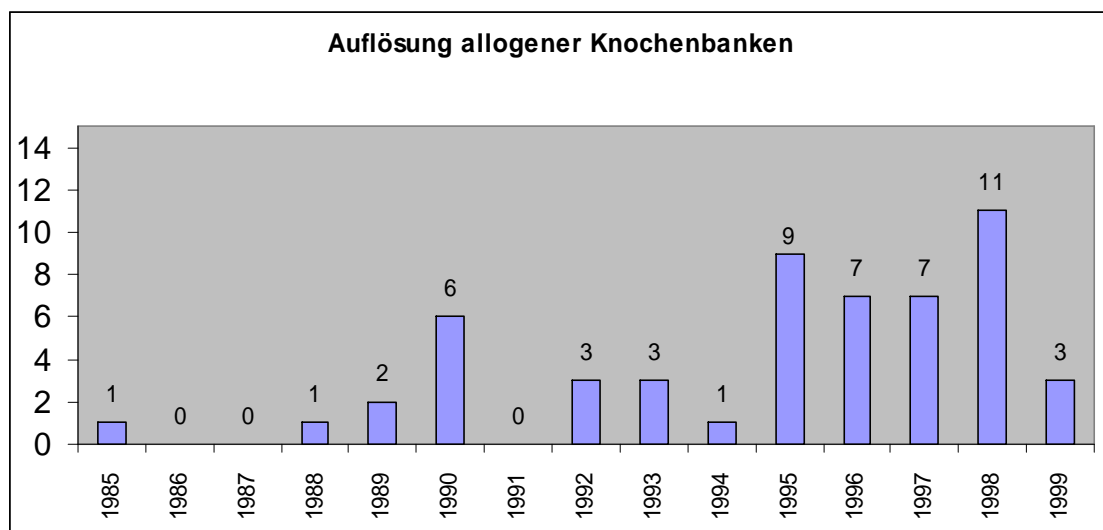
Wie schon erwähnt, hatten 58 Kliniken eine Knochenbank gehabt, welche sie aber schlossen.

Die erste Schließung bei den erfassten Häusern erfolgte im Jahr 1985. Bis zum Jahr 1989 gaben 3 weitere Kliniken ihre Knochenbank auf.

In der Zeit zwischen 1990 und 1994 entschieden sich 13 Kliniken für diesen Schritt.

Zwischen den Jahren 1995 und 1999 gab es 37 Aufgaben von Knochenbanken.

Des Weiteren schlossen 4 Kliniken ihre Knochenbanken ohne Angaben über den Zeitpunkt der Auflösung zu machen.



**Abbildung 2: Auflösung allogener Knochenbanken (Anzahl der Kliniken) nach Jahreszahl**

Die Auswertung der Fragebögen ergab außerdem, dass 54 unfallchirurgische Kliniken, die keine eigene Knochenbank besitzen, (44 Kliniken hatten nie eine Knochenbank gehabt, 10 hatten sie aufgelöst), dennoch allogene Knochentransplantate verwenden.

Bei der Frage nach der Quelle, aus der die Transplantate bezogen werden, wobei auch Mehrfachnennungen möglich waren, zeigte sich folgendes Resultat:

11 Kliniken bezogen die Transplantate von anderen (meist benachbarten Häusern), 8 Kliniken griffen auf die Knochenbank der orthopädischen Abteilung im eigenen Hause zurück, 23 Kliniken bezogen allogenen Knochen von kommerziellen Anbietern, 2 Kliniken ließen ihren Knochen von kommerziellen Anbietern extern aufarbeiten, und 16 Kliniken äußerten sich nicht näher zu diesem Thema.

Bezugsquelle für Knochentransplantate	Kliniken insgesamt	Kliniken, die nie Knochenbank betrieben	Kliniken, die ihre Knochenbank auflösten
	54	44	10
andere (benachbarte) Kliniken	11	9	2
eigene orthopädische Abteilung	8	7	1
kommerzielle Anbieter	23	19	4
kommerz., externe Aufarbeitung	2	1	1
keine Angaben	16	13	3

**Tabelle 1: Kliniken, die ohne eigene Knochenbank allogene Transplantate verwendeten**

### 3.1.1.1 Ursachen für Auflösung von Knochenbanken

Auf der Suche nach Ursachen für Auflösung von Knochenbanken äußerten sich 52 Kliniken zu dieser Frage, 6 Kliniken machten keine Angaben.

Einige Kliniken nannten auch mehrere Gründe für die Schließung ihrer Knochenbank.

Die verschiedenen Ursachen für Auflösung kann man in 4 Hauptgruppen unterteilen:

- (1) Rechtliche Gründe
- (2) Wirtschaftliche Gründe
- (3) Medizinische Gründe
- (4) Sonstige Gründe

Die rechtlichen Gründe wurden von 17 Kliniken als zu hohe Anforderungen (Richtlinien) genannt, von denen 1 Klinik klar die fehlende Realisierbarkeit deren ansprach.

Die wirtschaftlichen Gründe waren ein weiterer Faktor bei der Schließung von Knochenbanken.

In 10 Fällen waren es zu hohe Kosten. 9mal war es ein zu geringer Bedarf. 12 Kliniken nannten zu hohen Aufwand als Grund. 4 Häuser gaben logistische Probleme an.

Bei den medizinischen Gründen stand die HIV- und Hepatitis-Problematik im Vordergrund.

2 Kliniken äußerten sich ganz allgemein über Infektionsrisiko; 10 Häuser nannten das HIV-Risiko; 4 weitere Kliniken gaben den HIV-Wiederholungstest und 1 Klinik Wiederholungstests allgemein als Grund der Schließung an; in 3 Fällen wurde das Hepatitis-Risiko genannt. 1 Klinik schloss ihre Knochenbank wegen einer Probenkontamination.

In der letzten Gruppe (sonstige Gründe) fand sich ein Haus, das wegen eines Klinikwechsels seine Knochenbank auflöste.

Gründe für die Auflösung der Knochenbanken	Anzahl der Kliniken
<b>1. Rechtliche Gründe</b>	
1.1 Anforderungen / Richtlinien (allgemein)	16
1.2 Fehlende Realisierbarkeit der Richtlinien	1
<b>2. Wirtschaftliche Gründe</b>	
2.1 Hoher Aufwand	12
2.2 Hohe Kosten	10
2.3 Geringer Bedarf	9
2.4 Logistik	4
<b>3. Medizinische Gründe</b>	
3.1 Infektionsrisiko (allgemein)	2
3.2 HIV-Risiko	10
3.3 Wiederholungstests (allgemein)	1
3.4 HIV-Wiederholungstest	4
3.5 Hepatitis-Risiko	3
3.6 Probenkontamination	1
Gründe für die Auflösung der Knochenbanken	Anzahl der Kliniken
<b>4. Sonstige Gründe</b>	
4.1 Klinikwechsel	1
Keine Angaben	6

**Tabelle 2: Gründe für die Auflösung der Knochenbanken bei 58 Kliniken**  
(Mehrfachnennungen waren möglich)

### 3.1.1.2 Anzahl autogener Knochentransplantate

Bezüglich des Einsatzes autogener Knochentransplantate gaben 440 Kliniken an, selbige zu verwenden. 400 Kliniken gingen auch näher auf die Frage ein, und machten Angaben über die Anzahl autogener Knochentransplantationen im Jahr 1999.

Dabei ergab sich, dass in besagten 400 Kliniken 16 662 Transplantationen durchgeführt wurden. Dies bedeutete, dass 1999 eine Klinik durchschnittlich ca. 42mal im Jahr autogenen Knochen transplantierte.

Verglich man die Extremwerte, so beobachtete man die geringste Anzahl von Transplantationen bei 2 Kliniken, die jeweils 2mal autogenen Knochen einsetzten.

Die meisten Transplantationen führte 1 Klinik durch, die 1000 solche Eingriffe vornahm.

Selektiert man die Kliniken nach einerseits jenen mit und andererseits jenen ohne Knochenbank, kommt man zum folgenden Ergebnis:

Bei den 125 Kliniken mit einer Knochenbank, welche sich näher zur Anzahl der autogenen Transplantationen äußerten, erhielt man eine Gesamtsumme von 8 904 dieser Eingriffe. Im Durchschnitt waren es ca. 71 Transplantationen pro Klinik, pro Jahr.

Die 275 Kliniken ohne eine Knochenbank, die nähere Angaben zur Anzahl autogener Transplantationen machten, ergaben eine Gesamtsumme von 7 758 Eingriffen.

Somit führten diese Kliniken durchschnittlich ca. 28 autogene Transplantationen im Jahr durch.

Es wurde daraus ersichtlich, dass die Kliniken mit einer Knochenbank durchschnittlich mehr autogene Knochentransplantationen vornehmen als solche ohne diese Einrichtung.

	Kliniken	Kliniken mit	Kliniken ohne
	insgesamt	Knochenbank	Knochenbank
Anzahl der			
Kliniken	400	125	275
Anzahl der erfassten			
Transplantationen	16 662	8 904	7 758
Durchschnittliche Anzahl			
der Transplantationen (pro Klinik)	41,665	71,232	28,221
Minimalwert			
(Transplantationen pro Jahr)	2	3	2
Maximalwert			
(Transplantationen pro Jahr)	1000	1000	250

**Tabelle 3: Auflistung von autogenen Knochentransplantationen mit Vergleich zwischen Kliniken mit und ohne Knochenbank**

### 3.1.1.3 Anzahl allogener Knochentransplantate

Die Nachfrage nach allogenen Knochentransplantaten lieferte folgendes Resultat:

Insgesamt gaben 185 Kliniken an, allogene Knochentransplantationen durchzuführen.

164 Kliniken machten nähere Angaben zur Anzahl der eingesetzten Transplantate.

Es wurden hierbei 4 169 allogene Transplantate verwendet. So wurden durchschnittlich ca. 25 Knochentransplantationen pro Klinik im Jahr 1999 durchgeführt. Der niedrigste Wert war 1 Transplantation pro Jahr (5 Kliniken machten diese Angabe). Der höchste Wert betrug 520 Transplantationen pro Jahr (von 1 Klinik angegeben).

Wie oben erfolgte auch hier eine Aufteilung in Kliniken mit und ohne Knochenbank und ein Vergleich zwischen den beiden Gruppen.

Von den 132 Kliniken mit einer Knochenbank gaben 131 Einsatz allogener Transplantate an. Davon äußerten sich 123 Kliniken näher zur Anzahl allogener Transplantationen.

So haben diese 123 Kliniken insgesamt 3 805 Transplantationen vorgenommen; das ergab einen Durchschnittswert von ca. 31 Knochentransplantationen pro Klinik im Jahr 1999.

Auch einige Kliniken ohne eine Knochenbank setzten allogene Transplantate ein.

54 solcher Häuser gaben an, entsprechende Transplantationen durchzuführen. Von diesen Kliniken machten 41 genauere Angaben über die Anzahl der Eingriffe; dabei handelte es sich um insgesamt 364 Knochentransplantationen. Dies ergab einen Wert von ca. 9 Transplantationen pro Klinik pro Jahr.

	Kliniken insgesamt	Kliniken mit Knochenbank	Kliniken ohne Knochenbank
Anzahl der Kliniken	164	123	41
Anzahl der erfassten Transplantationen	4 169	3 805	364
Durchschnittliche Anzahl der Transplantationen (pro Klinik)	25,421	30,935	8,878
Minimalwert (Transplantationen pro Jahr)	1	1	1
Maximalwert (Transplantationen pro Jahr)	520	520	40

**Tabelle 4: Auflistung von allogenen Knochentransplantationen mit Vergleich zwischen Kliniken mit und ohne Knochenbank**

### 3.1.1.4 Versorgungsaufgaben der Knochenbank

Auf die Frage hin, ob der Bedarf an allogenen Transplantaten durch eigenes Aufkommen gedeckt werden konnte, antworteten von den 132 Kliniken mit einer Knochenbank 126 Kliniken (95,5 %) mit „Ja“, 6 Häuser (4,5 %) verneinten dies.

Zu der Frage nach den Versorgungsaufgaben der eigenen Knochenbank äußerten sich 130 Kliniken näher; davon diente in 120 Fällen die Knochenbank einzig und alleine der Eigenversorgung. 10 Knochenbanken hingegen versorgten auch andere Kliniken; dabei wurden in 4 Fällen Kliniken im eigenen Haus versorgt; in 7 Fällen ging die Versorgung über das eigene Haus hinaus.

Bei der Frage nach den Prozentanteilen der eigenen Knochentransplantate, die an andere Kliniken weitergegeben wurden, wurden verschiedene Angaben gemacht, die bis zu 30 % reichten.

Mitversorgung	Anzahl der Kliniken	1%	2%	5%	10%	20%	30%
Insgesamt	10	2	1	4	3	1	1
Eigenes Haus	4			3		1	
Andere Häuser	7	2	1	1	3		

**Tabelle 5: Mitversorgungsaufgaben der Knochenbanken**

Andererseits gaben 28 Häuser an, allogene Knochentransplantate von anderen Kliniken zu beziehen.

Von diesen 28 Häusern hatten 3 eine eigene Knochenbank, 25 von ihnen hatten keine (dabei hatten 21 Häuser nie eine Knochenbank gehabt, und 4 lösten sie auf).

### 3.1.2 Kriterien für die Transplantatauswahl

Allogene Knochentransplantate können einerseits von Lebendspendern andererseits von Organspendern (post mortem) entnommen werden.

Die Frage nach der Herkunft der Transplantate führte zum folgenden Ergebnis:

Von den 132 Kliniken mit einer Knochenbank äußerten sich 130 näher dazu.

Dabei verwendeten 100 Häuser ausschließlich Transplantate von Lebendspendern; 20 Kliniken nutzten nur Transplantate von Organspendern; 10 Kliniken greifen auf beide Spendergruppen zurück.

Dabei stellten Femurköpfe, die bei Hüft-TEP-Operationen anfielen, den Großteil der Transplantate dar, wie es sich bei 126 Kliniken zeigte. 5 Kliniken nutzten Knochen, der

bei Knie-TEP-Operationen übrig blieb; 1 Klinik nutzt Knochen, der bei endoprothetischer Versorgung der Schulter anfiel. 3 Kliniken gaben an, Knochen von Amputationen zu verwenden.

Darüber hinaus verwendeten 11 Kliniken Knochen von Multiorganspendern.

### 3.1.2.1 Synthetische Knochenersatzstoffe

Neben den autogenen und den allogenen Transplantaten fanden auch synthetische Knochenersatzstoffe Verwendung.

Von den 132 Kliniken mit einer Knochenbank gaben 65 (49,2 %) an, synthetisches Material zu verwenden. Bei den 584 Kliniken ohne Knochenbank waren es 182 Häuser (31,2 %).

Betrachtete man die zweite Gruppe, und unterteilte sie in Kliniken, welche nie eine Knochenbank hatten und jene, die ihre Knochenbank aufgelöst hatten, erhielt man folgendes Resultat:

Von den 526 Häusern, die nie eine Knochenbank besaßen, gaben 159 (30,2 %) den Einsatz von synthetischen Knochenersatzstoffen an. Im Falle der 58 Kliniken, die ihre Knochenbank aufgelöst hatten, waren es 23 Häuser (39,7 %).

Es wurde weiter nach der Art bzw. dem Namen der Knochenersatzstoffe gefragt. Mehrfachnennungen waren dabei möglich. Es stellte sich heraus, dass von den insgesamt 247 Kliniken, die angaben, auf synthetische Ersatzstoffe zurückzugreifen, 205 Häuser (83,0 %) Endobone einsetzten. Das Material Biobone fand in 65 Kliniken (26,3 %) Verwendung. Die Nutzung von Norian SRS gaben 22 Kliniken (8,9 %) an. 8 Häuser (3,2 %) gaben das Produkt Synthacer an. Des Weiteren wurde in 7 Kliniken (2,8 %) Tutoplast eingesetzt. Jeweils 2 Kliniken (0,8 %) nannten folgende Stoffe: Biobase, Tutogen und Pyrost. Jeweils 1 Klinik (0,4 %) gab die Stoffe Hydroxylapatit, Tutobon, Laboc, TCP, Inobon, Osprovit, Osteovit und synthetisch bearbeitetes bovines Knochenersatzmaterial an.

Das Gesamtbild dieser Kliniken ließ sich auch in diesem Fall in 3 Gruppen unterteilen. Es handelte sich dabei wieder um Kliniken mit einer Knochenbank, solche, die niemals eine Knochenbank hatten und Kliniken, welche ihre Knochenbank aufgelöst hatten.

Die folgende Tabelle erlaubt eine Übersicht über diese Häuser und die dort verwendeten Knochenersatzstoffe.



Name des Ersatzstoffes	Kliniken insgesamt	Kliniken mit Knochenbank	Kliniken, die nie Knochenbank betrieben	Kliniken, die die Knochenbank auflösten
	n = 247	n = 65	n = 159	n = 23
Endobone	205 (83,0 %)	50 (76,9 %)	134 (84,3 %)	21 (91,3 %)
Biobone	65 (26,3 %)	21 (32,3 %)	36 (22,6 %)	8 (34,8 %)
Norian SRS	22 (8,9 %)	9 (13,8 %)	10 (6,3 %)	3 (13,0 %)
Synthacer	8 (3,2 %)	5 (7,7 %)	2 (1,3 %)	1 (4,3 %)
Tutoplast	7 (2,8 %)	3 (4,6 %)	3 (1,9 %)	1 (4,3 %)
Biobase	2 (0,8 %)	1 (1,5 %)	1 (0,6 %)	/
Pyrost	2 (0,8 %)	1 (1,5 %)	/	1 (4,3 %)
Tutogen	2 (0,8 %)	2 (3,1 %)	/	/
Hydroxylapatit	1 (0,4 %)	/	1 (0,6 %)	/
Inobon	1 (0,4 %)	/	1 (0,6 %)	/
Tutobon	1 (0,4 %)	1 (1,5 %)	/	/
Laboc	1 (0,4 %)	1 (1,5 %)	/	/
TCP	1 (0,4 %)	/	1 (0,6 %)	/
Osprovit	1 (0,4 %)	/	1 (0,6 %)	/
Osteovit	1 (0,4 %)	/	1 (0,6 %)	/
bovines Material	1 (0,4 %)	/	1 (0,6 %)	/

**Tabelle 6: Art und Anteil verwendeter synthetischer Knochenersatzstoffe**

### 3.1.2.2 Indikationen für autogene und allogene Knochentransplantationen

Größere Knochendefekte erfordern den Einsatz von Knochentransplantaten. Biologisch gesehen eignen sich autogene Transplantate am besten. Da aber bei den verschiedenen Eingriffen unterschiedliche Mengen an Transplantatmaterial notwendig sind, und die zu entnehmende Gewebemenge des autogenen Knochens begrenzt ist, kann man nicht beliebig auf autogene Transplantationen zurückgreifen. Dies spiegelte sich in der Häufigkeit der Einsätze vom autogenen Knochen bei den jeweiligen Eingriffen wider.

Der häufigste Grund für den Einsatz vom autogenen Material waren Frakturen, wie es von ca. 90 % der Kliniken, die sich dazu äußerten, angegeben wurde. Fast gleichauf lag bei ca. 89 % die Behandlung von Pseudarthrosen. Die Behandlung von Zysten wurde von ca. 77 % der Kliniken angegeben. Weitere Indikationsgebiete bei autogenen Knochentransplantationen waren Korrekturosteotomien mit ca. 48 %, Endoprothesenimplantationen mit ca. 47 %, Endoprothesenwechsel mit ca. 37 % sowie Tumoren in ca. 29 % der Fälle.

Indikationsgebiete	Kliniken insgesamt	Kliniken mit Knochenbank	Kliniken ohne Knochenbank
	n = 423	n = 124	n = 299
Frakturen	382 (90,3 %)	111 (89,5 %)	271 (90,6 %)
Endoprothesenimplantation	200 (47,3 %)	65 (52,4 %)	135 (45,2 %)
Endoprothesenwechsel	158 (37,4 %)	35 (28,2 %)	123 (41,1 %)
Korrekturosteotomien	202 (47,8 %)	69 (55,6 %)	133 (44,5 %)
Pseudarthrosen	378 (89,4 %)	112 (90,3 %)	266 (89,0 %)
Zysten	326 (77,1 %)	104 (83,9 %)	222 (74,2 %)
Tumoren	121 (28,6 %)	44 (35,5 %)	77 (25,8 %)

**Tabelle 7: Indikationen für autogene Knochentransplantationen**

Ist der Knochendefekt zu groß, kann er wegen der begrenzten Verfügbarkeit des autogenen Knochens nicht mit diesem aufgefüllt werden. In diesem Fall muss auf allogene Transplantate zurückgegriffen werden. Aufgrund des größeren Bedarfs an Knochen ergab sich im Vergleich zu autogenen Transplantationen eine andere Häufigkeit der Indikationen für den Einsatz allogenen Knochens.

Von den 132 Kliniken mit einer Knochenbank äußerten sich 130 näher zu der Frage.

Die häufigste Indikation war hierbei der Endoprothesenwechsel, der von ca. 91 % der Kliniken genannt wurde. Frakturen waren in ca. 43 % der Fälle der Grund, ca. 40 % waren es bei Zysten, Endoprothesenimplantationen gaben ca. 38 % und Tumoren ca. 36 % der Häuser an; ca. 28 % der Kliniken nannten Pseudarthrosen und ca. 12 % Korrekturosteotomien als Grund.

Wie schon beim Punkt „3.1.2 Kriterien für die Transplantatauswahl“ beschrieben wurde, verwendeten von den oben beschriebenen 130 Kliniken 100 ausschließlich allogene Transplantate von Lebendspendern, 20 Häuser nutzten Knochen nur von Multi-organspendern, und in 10 Kliniken waren beide Gruppen Bezugsquelle.

Bei der Ermittlung der Häufigkeit der jeweiligen Indikationen für den Einsatz allogener Knochentransplantate wurden sowohl beide Spendergruppen getrennt als auch im Gesamtbild dargestellt.

Die folgende Tabelle zeigt diese Häufigkeit unter der Berücksichtigung beider Bedingungen.

Indikationsgebiete	Gesamtbild	Lebendspender	Multiorganspender
	n = 130	n = 104	n = 36
Frakturen	56 (43,1 %)	47 (45,2 %)	12 (33,3 %)
Endoprothesenimplantation	49 (37,7 %)	38 (36,5 %)	12 (33,3 %)
Endoprothesenwechsel	120 (92,3 %)	95 (91,3 %)	33 (91,7 %)
Korrekturosteotomien	15 (11,5 %)	11 (10,6 %)	5 (13,9 %)
Pseudarthrosen	36 (27,7 %)	30 (28,8 %)	8 (22,2 %)
Zysten	52 (40,0 %)	41 (39,4 %)	14 (38,9 %)
Tumoren	47 (36,2 %)	28 (27,0 %)	23 (63,9 %)

**Tabelle 8: Indikationen für allogene Knochentransplantationen**

### 3.1.2.3 Transplantatform

Ein weiterer wichtiger Faktor bei der Durchführung von Knochentransplantationen ist die Form der Transplantate. Das Hauptkriterium für die Auswahl der Form ist die Frage, ob der Knochen, wie im Falle von autogenen Transplantationen, noch während des Eingriffs in passende Form gebracht wird, oder ob er erst für einen unbekannten Zweck, wie bei allogenem Gewebe üblich, entnommen und gelagert wird.

Betrachtete man die Unterschiede und Gemeinsamkeiten zwischen Kliniken ohne Knochenbank, welche praktisch zu 100 % autogenes Material verwendeten, und Kliniken mit Knochenbank, die sowohl autogene als auch allogene Transplantate einsetzten, stellte man fest, dass beide Gruppen zu jeweils ca. 92 % am häufigsten auf die Spongiosachips zurückgriffen. Weitere Transplantatformen, die in Kliniken mit Knochenbank zum Einsatz kamen, waren cortico-spongiöser Block (82,6 %), Spongiosa-Block (68,2 %), gemahlene Form (35,6 %), Massivtransplantate (18,2 %), Corticalisspäne (10,6 %) sowie andere Formen (2,3 %).

Bei den Kliniken ohne Knochenbank, also praktisch nur mit autogenen Transplantaten, ergab sich folgende Häufigkeit beim Einsatz der verschiedenen Transplantatformen: cortico-spongiöser Block (76,2 %), Spongiosa-Block (58,7 %), Corticalisspäne (8,1 %), Massivtransplantate und gemahlene Form jeweils (5,7 %), andere Formen (1,3 %).

Die größte Diskrepanz beim Vergleich beider Gruppen zeigte sich also beim Einsatz von gemahlenen und Massivtransplantaten.

	Kliniken insgesamt	Kliniken mit Knochenbank	Kliniken ohne Knochenbank
	n = 430	n = 132	n = 298
Gemahlen	64 (14,9 %)	47 (35,6 %)	17 (5,7 %)
Spongiosachips	398 (92,6 %)	122 (92,4 %)	276 (92,6 %)
Spongiosa-Block	265 (61,6 %)	90 (68,2 %)	175 (58,7 %)
Cort.-spong. Block	336 (78,1 %)	109 (82,6 %)	227 (76,2 %)
Corticalisspäne	38 (8,8 %)	14 (10,6 %)	24 (8,1 %)
Massivtransplantate	41 (9,5 %)	24 (18,2 %)	17 (5,7 %)
Andere Formen	7 (1,6 %)	3 (2,3 %)	4 (1,3 %)

**Tabelle 9: Transplantatform**

### 3.1.2.4 Tendenz

Während der Behandlung der Thematik der Knochentransplantationen wurden die Kliniken nach der Tendenz der Anzahl dieser Eingriffe befragt.

Dabei äußerten sich von den 132 Kliniken mit einer Knochenbank 129 zur Tendenz der allogenen und 128 der autogenen Transplantationen.

So war bei 27,9 % der erfassten Kliniken die Anzahl der durchgeführten allogenen Transplantationen steigend, 57,4 % gaben eine gleich bleibende Tendenz an, und bei 14,7 % der Häuser nahm die Anzahl ab.

Die gleiche Betrachtung der autogenen Transplantationen führte zum folgenden Resultat: einen Anstieg gaben 21,1 % der Kliniken an, eine unveränderte Anzahl der Eingriffe war bei 74,2 % der Fälle zu verzeichnen, und bei 4,7 % der Häuser nahm die Tendenz ab.

Tendenz	allogene Transplantationen	autogene Transplantationen
	n = 129	n = 128
Zunehmend	36 (27,9 %)	27 (21,1 %)
Gleich bleibend	74 (57,4 %)	95 (74,2 %)
Abnehmend	19 (14,7 %)	6 (4,7 %)

**Tabelle 10: Tendenz bei Kliniken mit Knochenbanken**

Des Weiteren machten 294 Kliniken, die keine Knochenbank hatten, auch Angaben zur Tendenz der vorgenommenen (autogenen) Transplantationen.

Daraus ergab sich, dass bei 20,4 % der Häuser die Anzahl der Eingriffe stieg, eine gleich bleibende Tendenz zeigte sich bei 76,2 % der Kliniken, und 3,4 % gaben eine Abnahme der Anzahl der Knochentransplantationen an.

Tendenz	autogene Transplantationen
	n = 294
Zunehmend	60 (20,4 %)
Gleich bleibend	224 (76,2 %)
Abnehmend	10 (3,4 %)

**Tabelle 11: Tendenz bei Kliniken ohne Knochenbanken**

### 3.1.3 Kriterien für die Spenderauswahl

Allogene Knochentransplantationen sind mit einigen Risiken verbunden. Dabei steht die Übertragung verschiedener Krankheiten im Vordergrund.

Um dieses Risiko so gering wie möglich zu halten, ist eine sorgfältige Spenderauswahl notwendig, welche in drei Schritten erfolgt.

Am Anfang der Selektion steht die Anamnese, durch gezielte Fragen entscheidet sich, wer in engere Auswahl kommt, und wer ausgeschlossen wird. Als nächstes wird eine klinische Untersuchung durchgeführt. Zum Schluss erfolgt die Laboruntersuchung.

Sind die Ergebnisse aller drei Schritte zufrieden stellend, kann nach Einverständniserklärung des Spenders Knochen entnommen werden.

### 3.1.3.1 Spenderanamnese

Von den 132 erfassten Kliniken, die eine Knochenbank betrieben, gaben 123 (93,2 %) an, Spenderanamnese durchzuführen; 8 Kliniken (6,1 %) verneinten diese Frage; 1 Klinik (0,7 %) machte diesbezüglich keine Angaben.

Die zur Spenderanamnese gehörenden Fragen wurden wie folgt bejaht:

- Zugehörigkeit zu einer Hepatitis B- oder Hepatitis C- oder HIV-Risikogruppe (Drogen, Prostitution, Hämophilie, Homosexualität) – 120 Kliniken (97,6 %)
- Sexual- oder Intimkontakt(e) zu Angehörigen der oben genannten Gruppen – 91 Kliniken (74,0 %)
- Operationen, Transfusionen von Blut oder Blutpräparaten innerhalb der letzten 6 Monate – 115 Kliniken (93,5 %)
- Akupunktur, Durchbohrung der Haut zur Befestigung von Schmuck und anderen Gegenständen, Tätowierung in den letzten 12 Monaten – 81 Kliniken (65,9 %)
- Hepatitis-Erkrankung (Virushepatitis) – 119 Kliniken (96,7 %)
- Kontakt zu Hepatitis-Kranken oder Aufenthalt in Ländern mit einem erhöhten Hepatitisinfektionsrisiko – 88 Kliniken (71,5 %)
- Infektionen mit Typhus-, Paratyphus- oder anderen Enteritis-Erregern, Syphilis, Brucellose, Rickettiose, aktive Tuberkulose – 100 Kliniken (81,3 %)
- Kontakt innerhalb der letzten 4 Wochen mit Infektionskrankheiten (Röteln, Masern Mumps usw.) oder Immunisierung mit Lebendimpfstoffen – 83 Kliniken (67,5 %)
- Aufenthalt in Endemiegebieten für Malaria innerhalb der letzten 6 Monate – 86 Kliniken (69,9 %)
- Unklare fieberhafte Erscheinungen nach einem Tropenaufenthalt innerhalb der Letzten 6 Monate – 75 Kliniken (61,0 %)
- Herkunft aus einem Malaria-Endemiegebiet – 70 Kliniken (56,9 %)
- Vorliegen maligner Erkrankungen – 117 Kliniken (95,1 %)
- Hornhautübertragung (Kornea-Transplantation) – 49 Kliniken (39,8 %)
- Tuberkulose-Erkrankung / Tuberkulose-Therapie – 88 Kliniken (71,5 %)
- Alkohol- und Medikamentenabhängigkeit – 94 Kliniken (76,4 %)

Eine vollständige Spenderanamnese wurde von 32 Kliniken (26,0 %) erhoben.

### 3.1.3.2 Klinische Untersuchung der Spender

Nächster Schritt der Spenderauswahl sollte eine klinische Untersuchung des Spenders auf Vorliegen von Lymphknotenschwellungen, opportunistischen Infektionen etc. sein. Von den 132 Kliniken mit Knochenbank gaben 96 (72,7 %) an, solche Untersuchung durchzuführen. 31 Häuser (23,5 %) verneinten die Frage nach solcher Untersuchung, und 5 Kliniken (3,8 %) äußerten sich nicht dazu.

### 3.1.3.3 Laboruntersuchung der Spender

Die Laboruntersuchung steht am Schluss der Spenderauswahl. Da die Durchführung der sekundären Sterilisation entscheidend für die Notwendigkeit der Wiederholungstests für HIV, Hepatitis B und Hepatitis C war, wurden die Kliniken in solche mit und solche ohne sekundäre Sterilisation unterteilt und voneinander getrennt bezüglich der Diagnostik beschrieben.

Von den 132 Kliniken mit einer Knochenbank gaben 77 an, sekundäre Sterilisation durchzuführen, 54 Häuser verzichteten darauf, und 1 Klinik machte keine Angaben dazu.

#### **Kliniken mit sekundärer Sterilisation**

Die Frage nach der Labordiagnostik bei Spendern ergab, dass von den 77 Kliniken, die eine sekundäre Sterilisation durchführen, 65 (84,4 %) den HIV-Test vornahmen. Der HIV-Wiederholungstest wurde von 8 Kliniken (10,4 %) durchgeführt; davon gaben 2 Häuser (2,6 %) an, diesen Test nach 3 Monaten vorzunehmen, 5 Häuser (6,5 %) hielten den vorgeschriebenen Zeitabstand von 6 Monaten ein, und 1 Klinik (1,3 %) machte keine Angaben zum besagten Zeitintervall.

Die Hepatitis B-Diagnostik bestand aus dem HbsAg- und dem HbcAk-Test. Die Durchführung dieser Tests wurde von jeweils 64 Kliniken (83,1 %) angegeben. 62 Kliniken

(80,5 %) machten den Hepatitis C-Test.

Bezüglich der Hepatitis B-Wiederholungstests gaben 3 Kliniken (3,9 %) an, diesen durchzuführen. In diesen Kliniken erfolgte dieser Test nach 6 Monaten.

Gleichmaßen verhielt es sich beim Hepatitis C-Wiederholungstest (3 Kliniken). Auch hier wurde der Zeitabstand von 6 Monaten eingehalten.

Der HTLV I-Test wurde von 9 Kliniken (11,7 %) durchgeführt; die TPHA (Lues)-Testung gaben 44 Kliniken (57,1 %) an. 1 Klinik (1,3 %) untersuchte ihre Spender auf

Malaria. Auf Cytomegalie (CMV) wurden die Spender in 7 Kliniken (9,1 %) untersucht.

Die Rhesus-Faktor-Untersuchung erfolgte in 51 Häusern (66,2 %); 55 Kliniken (71,4 %) überprüften die AB0-Blutgruppen-Kompatibilität.

Die Durchführung des GPT-Tests gaben 31 Häuser (40,3 %) an. In jeweils 15 Kliniken (19,5 %) wurden Urin- und Blutkultur angelegt, und es erfolgte ein Screening auf maligne Erkrankungen.

Von den oben beschriebenen Kliniken führte keine das komplette Untersuchungsprogramm durch.

### **Kliniken ohne sekundäre Sterilisation**

Parallel zu den Kliniken mit sekundärer Sterilisation wurden auch bei den Kliniken, die auf dieses Verfahren verzichteten, die entsprechenden Laboruntersuchungen betrachtet. So führten von diesen 54 Kliniken 53 (98,1 %) den HIV-Test durch. Die Zweittestung wurde von 39 Häusern (72,2 %) vorgenommen. Dabei erfolgte der Wiederholungstest bei 5 Häusern (9,3 %) nach 3 Monaten, nach 6 Monaten bei 31 Kliniken (57,4 %), und 3 Kliniken machten keine Angaben zum Zeitintervall zwischen den Untersuchungen.

Bezüglich der Hepatitis B-Testung zeigte es sich, dass 51 Kliniken (94,4 %) den HbsAg-Test durchführten, der HbcAk-Test wurde von 49 Häusern (90,7 %) vorgenommen. Die Hepatitis C-Testung erfolgte in 51 Kliniken (94,4 %).

Bei der Frage nach dem Hepatitis B-Wiederholungstest gaben 23 Häuser (42,6 %) an, diesen Test durchzuführen. Dabei gab 1 Klinik (1,8 %) an, den Test nach 3 Monaten vorzunehmen, in 19 Häusern (35,2 %) erfolgte der Test nach 6 Monaten, und 3 Kliniken (5,6 %) machten keine Angaben zum entsprechenden Zeitintervall.

Der Hepatitis C-Wiederholungstest wurde von 25 Kliniken (46,3 %) durchgeführt. Von diesen Kliniken nahm 1 (1,8 %) diesen Test nach 3 Monaten vor, in 19 Häusern (35,2%) erfolgte er nach 6 Monaten, und 3 Kliniken (5,6 %) machten keine genaueren Angaben dazu.

Die Durchführung der HTLV I-Untersuchung gaben 13 Kliniken (24,1 %) an; auf TPHA (Lues) wurden die Spender in 42 Häusern (77,8 %) untersucht. Die Malaria-Untersuchung erfolgte in 1 Klinik (1,8 %). Die Durchführung des CMV-Tests gaben 9 Häuser (16,7 %) an.

Die Untersuchung des Rhesus-Faktors führten 43 Kliniken (79,6 %) durch; die AB0-Blutgruppen wurden in 46 Kliniken (85,2 %) überprüft.



Der GPT-Test wurde in 23 Häusern (42,6 %) vorgenommen. Urin- und Blutkultur wurde in 5 Kliniken (9,3 %) angelegt; 6 Häuser (11,1 %) gaben an, ein Screening auf maligne Erkrankungen durchzuführen.

Das komplette Untersuchungsprogramm erfolgte in 1 Klinik. Die 3 Wiederholungstests fanden nach jeweils 6 Monaten statt.

Beim Vergleich der beiden Gruppen (siehe Tabelle 10) stellte man fest, dass die Kliniken ohne sekundäre Sterilisation bezüglich der Labordiagnostik besser abschnitten als jene, die dieses Verfahren einsetzten.

Untersuchung	Kliniken mit sekundärer Sterilisation	Kliniken ohne sekundäre Sterilisation
	n = 77	n = 54
HIV I + II	65 (84,4 %)	53 (98,1 %)
HIV-Wdh.-Test	8 (10,4 %)	39 (72,2 %)
HIV-Wdh.-Test nach 3 Mon.	2 (2,6 %)	5 (9,3 %)
HIV-Wdh.-Test nach 6 Mon.	5 (6,5 %)	31 (57,4 %)
keine Angaben zum Zeitintervall	1 (1,3 %)	3 (5,5 %)
Hepatitis HBsAg	64 (83,1 %)	51 (94,4 %)
Hepatitis HBcAk	64 (83,1 %)	49 (90,7 %)
Hepatitis C	62 (80,5 %)	51 (94,4 %)
Hepatitis B-Wdh.-Test	3 (3,9 %)	23 (42,6 %)
Hepatitis B-Wdh.-Test nach 3 Mon.	/	1 (1,8 %)
Hepatitis B-Wdh.-Test nach 6 Mon.	3 (3,9 %)	19 (35,2 %)
keine Angaben zum Zeitintervall	/	3 (5,5 %)
Hepatitis C-Wdh.-Test	3 (3,9 %)	25 (46,3 %)
Hepatitis C-Wdh.-Test nach 3 Mon.	/	1 (1,8 %)
Hepatitis C-Wdh.-Test nach 6 Mon.	3 (3,9 %)	21 (38,9 %)
keine Angaben zum Zeitintervall	/	3 (5,5 %)
HTLV I	9 (11,7 %)	13 (24,1 %)
TPHA (Lues)	44 (57,1 %)	42 (77,8 %)
Malaria	1 (1,3 %)	1 (1,8 %)
CMV	7 (9,1 %)	9 (16,7 %)
Rhesus-Faktor	51 (66,2 %)	43 (79,6 %)
AB0-Blutgruppen	55 (71,4 %)	46 (85,2 %)
ALAT, ALT (GPT)	31 (40,3 %)	23 (42,6 %)
Urin / Blutkultur	15 (19,5 %)	5 (9,3 %)

Untersuchung	Kliniken mit sekundärer Sterilisation	Kliniken ohne sekundäre Sterilisation
Screening auf maligne Erkrankungen	15 (19,5 %)	6 (11,1 %)

**Tabelle 12: Labordiagnostische Untersuchungen der Spender**

#### 3.1.3.4 Einverständnis zum HIV-Test

Auf die Frage nach einer Einverständniserklärung zum HIV-Test gaben von den 132 Kliniken mit Knochenbank 116 (87,9 %) an, diese einzuholen. 16 Häuser (12,1 %) verzichteten auf solche Erklärung.

#### 3.1.3.5 Einverständnis zur Transplantatentnahme

Genauso wie beim HIV-Test wurden die besagten 132 Kliniken gefragt, ob sie eine Einverständniserklärung zur Transplantatentnahme einholten. Dabei antworteten 101 Häuser (76,5 %) mit „Ja“, 31 Kliniken (23,5 %) verneinten dies.

### 3.1.4 Transplantatuntersuchung

#### 3.1.4.1 Bakteriologie

Auch hier wurden die Kliniken mit und ohne sekundäre Sterilisation voneinander getrennt behandelt und dann miteinander verglichen.

#### **Kliniken mit sekundärer Sterilisation**

Von den 77 Kliniken, die sekundäre Sterilisation durchführten, gaben 50 (64,9 %) an, Abstriche zu nehmen, wobei nicht zwischen aeroben und anaeroben Abstrichen unterschieden wurde.

Bei 17 Kliniken (22,1 %) wurden Transplantatproben bakteriologisch untersucht. 45 Häuser

(58,4 %) führten eine Untersuchung der Spülflüssigkeit durch. 1 Klinik (1,3 %) griff auf andere Verfahren zurück.

Bezüglich des Zeitpunktes wurde die Bakteriologie in 39 Kliniken (50,6 %) bei Entnahme des Transplantates durchgeführt. 31 Häuser (40,3 %) gaben an, bakteriologische Untersuchung nach abgeschlossener Präparation bzw. Konservierung vorzunehmen. In 27 Häusern (35,1 %) wurde die Bakteriologie bei Verwendung der Transplantate durchgeführt.

### Kliniken ohne sekundäre Sterilisation

Bei den 54 Kliniken ohne sekundäre Sterilisation wurden in 45 Häusern (83,3 %) Abstriche genommen. 21 Kliniken (38,9 %) untersuchten die Transplantatproben. Die Spülflüssigkeit wurde in 13 Häusern (24,1 %) untersucht. In 1 Klinik (1,9 %) bediente sich anderer Methoden.

Die bakteriologischen Untersuchungen wurden in 39 Kliniken (72,2 %) bei der Transplantatentnahme durchgeführt. In 9 Fällen (16,7 %) geschah dies nach abgeschlossener Präparation bzw. Konservierung. 12 Häuser (22,2 %) untersuchten ihre Transplantate bei deren Verwendung.

	Kliniken mit sek. Sterilisation	Kliniken ohne sek. Sterilisation
	n = 74	n = 54
Abstriche	50 (64,9 %)	45 (83,3 %)
Untersuchung der Transplantatprobe	17 (22,1 %)	21 (38,9 %)
Untersuchung der Spülflüssigkeit	45 (58,4 %)	13 (24,1 %)
andere bakteriologische Untersuchungen	1 (1,3 %)	1 (1,9 %)
Bakteriologie bei Entnahme	39 (50,6 %)	39 (72,2 %)
Bakt. nach abgeschl. Präparation	31 (40,3 %)	9 (16,7 %)
Bakteriologie bei Verwendung d. Transpl.	27 (35,1 %)	12 (22,2 %)

**Tabelle 13: Bakteriologische Untersuchungen**

### 3.1.4.2 Histologie

Unter den 77 Kliniken mit sekundärer Sterilisation führten 6 Häuser (7,8 %) eine histologische Untersuchung der Transplantate durch.

Von den 54 Kliniken, welche keine sekundäre Sterilisation vornehmen, griffen 6 (11,1 %) auf die histologische Untersuchung zurück.

### 3.1.5 Transplantatbehandlung

#### 3.1.5.1 Antibiotikazusätze

Ein weiterer Aspekt bei autogenen und allogenen Knochentransplantationen war der Einsatz von Antibiotikazusätzen.

Zu der entsprechenden Frage äußerten sich 52 Kliniken ohne Knochenbank näher. Dabei gaben 21 Häuser (40,4 %) Antibiotikazusätze zu verwenden; 31 Häuser (59,6 %) verneinten diese Frage.

Von den 21 Kliniken, welche Antibiotikazusätze verwendeten, machten 16 nähere Angaben dazu. Hierbei kam Gentamicin in 14 Häusern zum Einsatz (4 Häuser gaben den direkten Namen des Wirkstoffes, 9 Kliniken den Handelsnamen Sulmycin, und 1 Klinik den Handelsnamen Refobacin an). Jeweils 1 Klinik setzte Cefazolin und Clindamycin ein. Fünf Kliniken machten keine näheren Angaben.

Von den 132 Kliniken mit Knochenbank äußerten sich 130 zu der Frage nach Antibiotikazusätzen.

Es zeigte sich, dass 28 Kliniken (21,5 %) Antibiotika verwendeten, und 102 Häuser (78,5 %) darauf verzichteten.

Im Falle dieser 28 Kliniken führte die Hälfte (14 Kliniken / 10,8 %) eine sekundäre Sterilisation durch, und die andere Hälfte sah davon ab.

In 10 von den 14 Kliniken mit sekundärer Sterilisation wurde Gentamicin eingesetzt. (3 Häuser nannten hier direkt Gentamicin; 6 Häuser gaben Sulmycin und 1 Haus Refobacin an.) In jeweils 1 Klinik kamen Vancomycin, Nebacetin (Wirkstoffe: Neomycin + Bacitracin) und Gramaxin (Wirkstoff: Cefazolin) zum Einsatz. Zwei Kliniken machten keine näheren Angaben zu verwendeten Antibiotika.

Bei der Betrachtung der 14 Kliniken, die keine sekundäre Sterilisation durchführten, zeigte sich folgendes Resultat:

Acht Häuser verwendeten Gentamicin (2mal direkt genannt, 6mal Sulmycin und 2mal Refobacin). In 3 Kliniken setzte man Nebacetin, und in jeweils 1 Klinik Rifamycin und Gramaxin ein. Eine Klinik machte diesbezüglich keine näheren Angaben.

Kliniken	Anzahl (%)	eingesetzte Antibiotika
ohne Knochenbank	21 (40,4 %)	Gentamicin (14), Cefazolin (1), Clindamycin (1)
mit Knochenbank, mit sek.Sterilisation	14 (10,8 %)	Gentamicin (10), Cefazolin (1), Nebacetin (1), Vancomycin (1)
mit Knochenbank, ohne sek.Sterilisation	14 (10,8 %)	Gentamicin (8), Cefazolin (1), Nebacetin (3), Rifamycin (1)

**Tabelle 14: Kliniken, die Antibiotikazusätze verwendeten**

### 3.1.5.2 Sterilisation

Die sekundäre Sterilisation ist eine weitere Sicherheitsmaßnahme bei der Aufarbeitung von Knochentransplantaten.

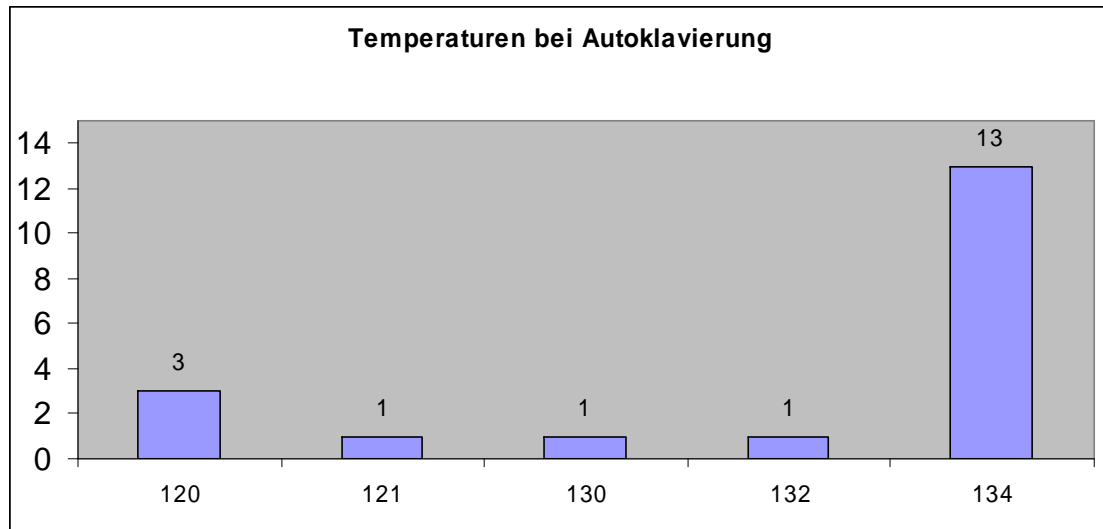
Von den 132 Kliniken mit einer Knochenbank gaben 77 an, solche Sterilisation durchzuführen, 54 Häuser verzichteten auf dieses Verfahren, und 1 Klinik machte keine Angaben zu dieser Frage.

Dabei greifen 52 Kliniken auf die Wärmebehandlung bei 80 °C (Lobator) zurück; 23 Häuser autoklavieren die Knochentransplantate, und 1 Klinik setzte beide Verfahren ein.

Unter „sonstige Verfahren“ gab 1 Klinik eine externe Aufarbeitung mit dem Tutoplast-Verfahren an.

Strahlensterilisation sowie Sterilisation mit Ethylenoxid und Peressigsäure wurden von keiner Klinik angegeben.

Bei der Frage nach der Autoklavierung wurden 120 °C als niedrigste Temperatur von 3 Kliniken angegeben. Die höchste Temperatur von 134 °C gaben mit 13 die meisten Häuser an. Von jeweils 1 Klinik wurden die Werte 121 °C, 130 °C und 132 °C angegeben.



**Abbildung 3: Temperaturen (°C) bei Autoklavierung mit entsprechender Anzahl der Kliniken**

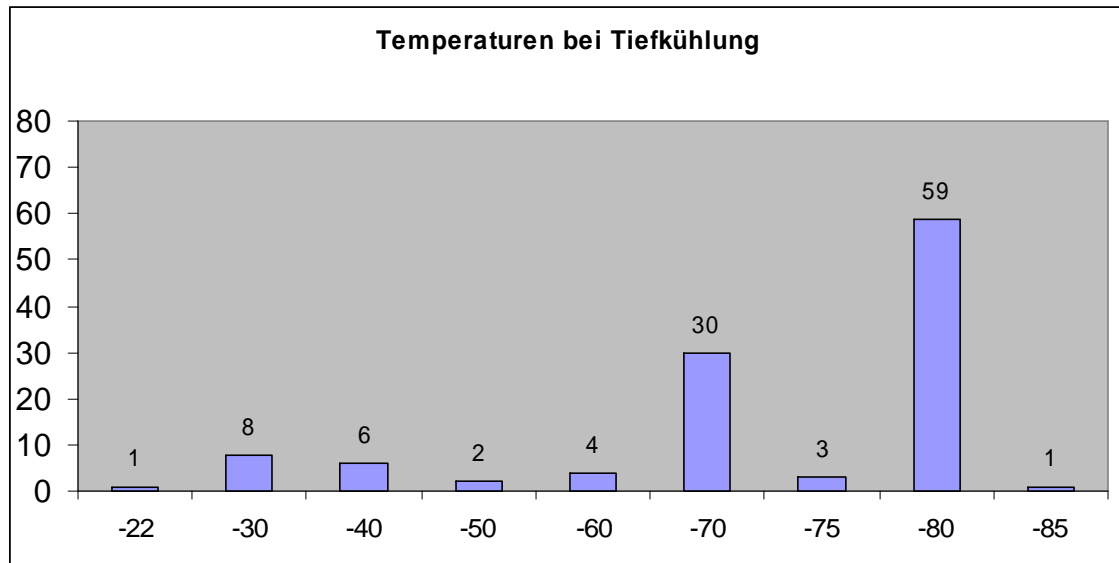
### 3.1.6 Transplantatverpackung und –lagerung

#### 3.1.6.1 Konservierung

Die Frage nach der Konservierung von Knochentransplantaten wurde von 119 Kliniken beantwortet. Dabei gaben 117 Häuser an, ihren Knochen durch Tiefkühlung zu konservieren. Eine Klinik bedient sich der Gefriertrocknung. Als andere Methode wurde das Tutoplast-Verfahren von 2 Kliniken angegeben, und 1 Haus äußerte sich nicht näher dazu. Mehrfachnennungen waren hierbei möglich.

Bei der Methode „Tiefkühlung“ wurde zusätzlich nach der Temperatur gefragt, wobei sich eine Spannweite von –22 °C bis –85 °C ergab.

Am häufigsten wurden –80 °C angegeben (59 Kliniken) gefolgt von –70 °C (30 Häuser). Weitere Temperaturangaben waren: –22 °C (1 Klinik); 30 °C (8 Kliniken); –40 °C (6 Kliniken); –50 °C (2 Kliniken); –60 °C (4 Kliniken); –75 °C (3 Kliniken) sowie –85 °C (1 Klinik). Drei Kliniken machten keine Angaben zur Temperatur.



**Abbildung 4: Temperaturangaben bei Tiefkühlung**

### **Kryoprotektiva**

Die Frage nach dem Einsatz von Kryoprotektiva (Gefrierschutzmittel) wurde von 129 Kliniken beantwortet und zugleich von allen verneint.

#### **3.1.6.2 Verpackungsform**

Zur Aufbewahrung von Knochentransplantaten wurde gewöhnlich auf Glasbehälter, Kunststoffbehälter oder Kunststofftüten zurückgegriffen; wobei es bei den Kunststofftüten die Möglichkeiten der Einfach-, Zweifach- und Dreifachverpackung gab.

Dementsprechend wurde auch nach diesen Verpackungsformen sowie nach „anderen“ Möglichkeiten gefragt.

Alle 132 Kliniken mit Knochenbank beantworteten diese Frage, und es zeigte sich, dass die Mehrzahl der Häuser die Transplantate in Kunststoffbehältern aufbewahrte.

Dabei benutzten 72 Kliniken ausschließlich besagte Behälter; 22 Häuser verwendeten zusätzlich zu den Behältern Kunststofftüten (davon wurde der Knochen in 11 Kliniken zweifach und in weiteren 11 Häusern dreifach verpackt). In 1 Klinik verwendete man neben den Kunststoffbehältern Glasbehälter; und eine weitere Klinik gab an, außer den Kunststoffbehältern Stahlbehälter zu benutzen.

Kunststofftüten kamen in 51 Kliniken zum Einsatz, von denen 25 ausschließlich auf diese Verpackungsform zurückgriffen (10 Kliniken verpackten die Transplantate zweifach und 15 dreifach). In 4 Kliniken wurden Die Kunststofftüten kombiniert mit Glasbehältern verwendet (in 3 Häusern wurde zweifach und in 1 dreifach verpackt).

Die Kombination von Kunststofftüten und –behältern erfolgte wie oben erwähnt in 22 Kliniken.

Glasbehälter fanden in 10 Häusern Verwendung, wobei 4 von ihnen ausschließlich diese Behälter benutzten. Eine Klinik gab an, Glasbehälter kombiniert mit Alu-Folie einzusetzen. Die Kombinationen von Glasbehältern mit Kunststoffbehältern und –tüten wurden bereits beschrieben. Des Weiteren gaben 2 Kliniken an nur Alu- bzw. Metallbehälter zu benutzen.

Art der Behälter	Anzahl Kliniken	einfach	zweifach	dreifach
Nur Kunststoffbehälter	72			
Nur Kunststofftüten	25		10	15
Nur Glas	4			
Kunststoffbehälter + -tüten	22		11	11
Kunststoffbehälter + Glas	1			
Kunststoff- + Stahlbehälter	1			
Kunststofftüten + Glas	4		3	1
Glas + Alu-Folie	1			
Nur Alu- / Metallbehälter	2			

**Tabelle 15: Art und Häufigkeit der eingesetzten Behälter**

### 3.1.6.3 Lagerungsdauer

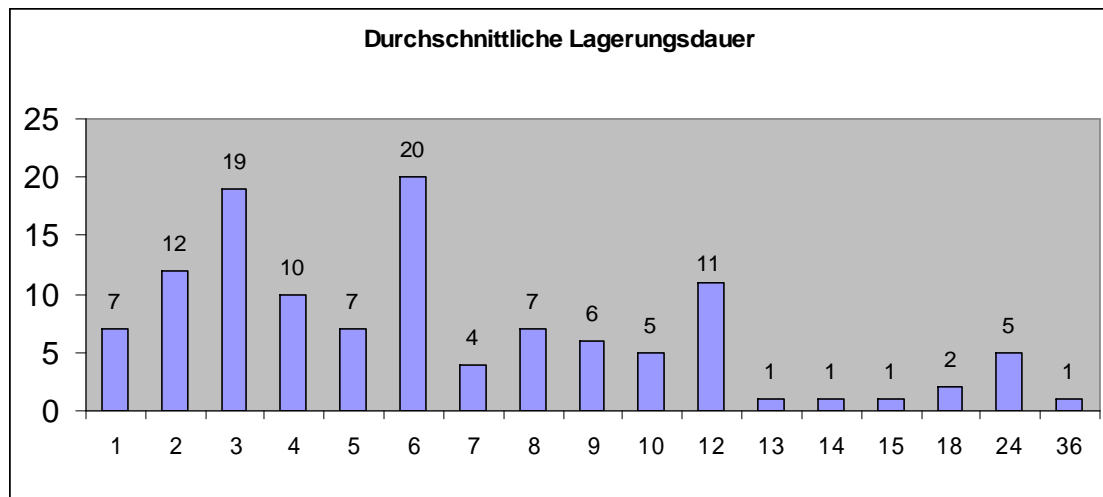
Die Lagerungsdauer war ein weiterer wichtiger Aspekt beim Führen einer Knochenbank. Die Länge dieses Zeitintervalls wurde in erster Linie von den durchzuführenden Tests und Untersuchungen bestimmt, wobei den Wiederholungstests eine besondere Bedeutung zukam. Die zweite Einflussgröße hierbei war der Bedarf an allogenem Knochen, bzw. das Verhältnis von Angebot und Nachfrage. Um nicht an biologischer Wertigkeit zu viel zu verlieren, sollten die Transplantate nicht zu lange gelagert werden.

Die Frage nach der durchschnittlichen Lagerungsdauer wurde von 120 Kliniken beantwortet.

Dabei gab es Werte zwischen 1 Monat und 36 Monaten. Das am häufigsten genannte Zeitintervall waren 6 Monate (21 Kliniken). In 19 Häusern waren es 3 Monate. Der Extremwert von 36 Monaten wurde von 1 Klinik angegeben.

Unter der Betrachtung aller 120 Kliniken ergab sich ein Mittelwert von 7,03 Monaten. Weitere Zahlen sind aus dem unten stehenden Diagramm zu entnehmen.



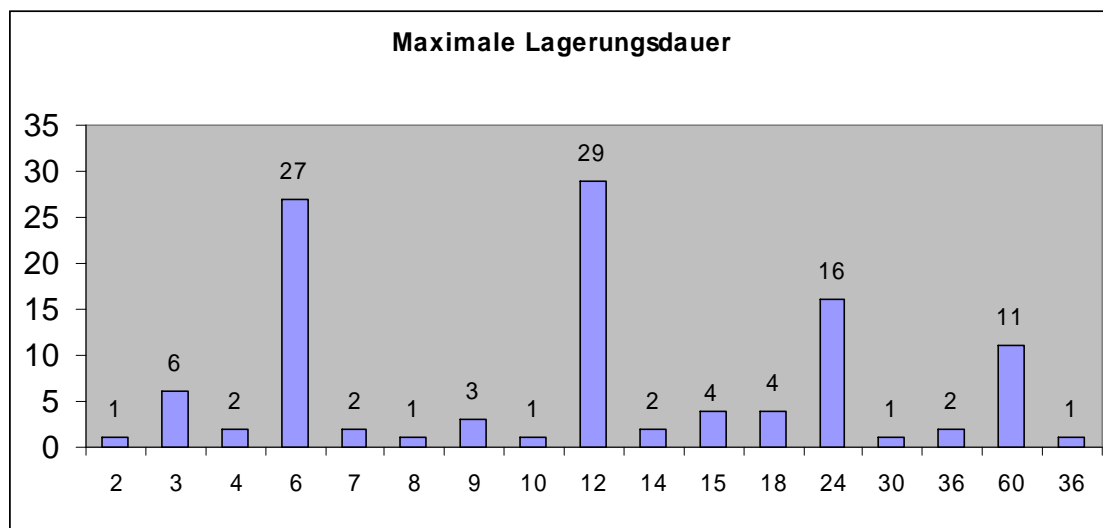


**Abbildung 5: Durchschnittliche Lagerungsdauer**

Bei der Frage nach der maximalen Lagerungsdauer machten 112 Häuser Angaben dazu. In diesem Fall ergaben sich Werte zwischen 2 und 60 Monaten.

Der am häufigsten genannte Wert waren 12 Monate (29 Kliniken); 27 Häuser gaben 6 Monate als maximale Lagerungsdauer der Knochentransplantate an. Der Extremwert von 60 Monaten kam bei 11 Häusern vor.

Im Bezug auf die maximale Lagerungsdauer in allen Kliniken resultierte ein Mittelwert von 16,99 Monaten. Auch hier sind die weiteren Zahlen dem Diagramm zu entnehmen.



**Abbildung 6: Maximale Lagerungsdauer**

### 3.1.7 Folgen der HIV-Problematik und der Richtlinien für das Führen von Knochenbanken und Überlegungen für die Zukunft

#### 3.1.7.1 Folgen der HIV-Problematik

Die Frage nach den Konsequenzen für die Knochenbank durch die HIV-Problematik wurde von 125 Kliniken beantwortet, wobei Mehrfachnennungen möglich waren.

- 3 Häuser gaben an, es habe sich etwas beim Führen der Knochenbank geändert, ohne näher darauf einzugehen.
- 3 Kliniken gaben eine Anpassung an die Richtlinien an.
- In 50 Kliniken hatte sich nichts geändert.
- In 11 Häusern war die Aufgabe der Knochenbank die Folge der HIV-Problematik.
- -4 Kliniken haben die Idee, eine Knochenbank einzurichten, nicht mehr verfolgt.

HIV-Testung:

- 5 Kliniken haben die HIV-Testung eingeführt (dabei eine sowohl bei Spender als auch bei Empfänger).
- 11 Häuser haben die Hepatitis / HIV-Testung um die Wiederholungstests erweitert (1 nach 3 Monaten, 8 nach 6 Monaten, und 2 machten keine näheren Angaben).
- In 3 Kliniken wurde das Zeitintervall zwischen den Tests von 3 auf 6 Monate ausgedehnt.
- 7 Häuser gaben Veränderungen in der Labordiagnostik (allgemein) an.

Spenderauswahl:

- 3 Kliniken gaben eine Veränderung der Spenderkriterien im Sinne einer genaueren Selektion an.
- 8 Häuser verbesserten ihre Anamnese, von denen eins noch intensiver Personen aus Risikogruppen ausschloss.

Transplantatbehandlung:

- In 21 Kliniken führte die HIV-Problematik zur Verbesserung der Sterilisation des Knochens. – 12 Häuser führten den Lobator (Thermodesinfektion bei 80°C) und 2 Autoklavierung ein; die 7 übrigen Kliniken äußerten sich nicht näher dazu.

Weitere Veränderungen:

- Allgemein strengere Kontrollen fanden in 1 Klinik statt.
- In 3 Häusern erfolgte eine sorgfältigere Dokumentation.
- Strengere Indikationen zur allogenen Knochentransplantation waren in 1 Klinik die Folge.
- In 1 Haus hat dadurch die Anzahl allogener Transplantationen abgenommen.
- 1 Klinik verzeichnete einen Rückgang der Spendenanzahl.

### 3.1.7.2 Folgen der Richtlinien

Analog zur HIV-Problematik wurde die Frage nach Veränderungen beim Führen der Knochenbank durch die Richtlinien der Bundesärztekammer gestellt und von 105 Kliniken beantwortet.

- 4 Kliniken bejahten die Frage, ohne nähere Aussagen dazu zu machen.
- In 11 Häusern wurden die Richtlinien befolgt und verwirklicht.
- In 49 Kliniken hat sich nichts beim Führen der Knochenbanken geändert.
- In 8 Häusern führten die Richtlinien zur Aufgabe der Knochenbank

Hepatitis- / HIV-Testung:

- Die HIV-Testung (allgemein) wurde von 1 Klinik angegeben.
- 1 Klinik führte den HIV-Wiederholungstest nach 6 Monaten ein.
- 1 weitere Klinik verlängerte das Zeitintervall zwischen den Tests von 3 auf 6 Monate.
- In 1 Haus wurde die Diagnostik um den Hepatitis C-Test erweitert.
- 1 Klinik führte die Hepatitis-Wiederholungstestung nach 6 Monaten ein.
- In 2 Häusern fanden sowohl Hepatitis- als auch HIV-Wiederholungstests nach 6 Monaten statt.
- In 1 Klinik wurde das Zeitintervall bei der Hepatitis- und HIV-Testung von 3 auf 6 Monate verlängert.
- Veränderungen in der Labordiagnostik (allgemein) wurde von 5 Kliniken angegeben, von denen 1 speziell den TPHA-Test auflistete.

#### Spenderauswahl:

- 1 Klinik gab an, ein genaueres Spenderscreening durchzuführen.
- In 6 Häusern wurde die Anamnese verbessert.
- 3 Kliniken führten eine genauere Aufklärung ein.
- 1 Haus gab an, Einverständniserklärung vom Spender eingeführt zu haben.

#### Transplantatbehandlung:

- In 9 Kliniken wurde die sekundäre Sterilisation verändert, von denen 6 den Lobator einsetzten.
- 1 Haus verwendete keine autoklavierte Spongiosa mehr.
- Veränderungen bei der Kühltemperatur wurden von 5 Kliniken angegeben. (Dabei äußerten sich 2 Häuser nicht näher; 1 Klinik kühlte die Transplantate bei  $-85^{\circ}\text{C}$ ; in 2 Häusern betrug die Temperatur  $-80^{\circ}\text{C}$ , von denen 1 früher bei  $-30^{\circ}\text{C}$  kühlte.)
- 1 Klinik stieg auf das Tutogen-System um.

#### Weitere Veränderungen:

- Verstärkte Kontrollen (allgemein) gab 1 Klinik an.
- Eine sorgfältigere Dokumentation wurde von 2 Häusern angegeben.
- 1 Klinik verzeichnete verzögerte Rückmeldung wegen des HIV-Wiederholungstests.

### 3.1.7.3 Kritikpunkte und Verbesserungsvorschläge

Von allen Kliniken hatten 22 die Möglichkeit wahrgenommen, bezüglich der Richtlinien Kritik zu üben und Verbesserungsvorschläge zu machen.

Die erste Gruppe sind 7 Kliniken, die sich zu den Tests äußerten. Dabei traf jeweils 1 Haus folgende Aussagen:

- „Keine juristisch exakte Bestimmung zum 2. HIV-Test“
- „2. HIV-Test ist Unsinn – siehe Blut und Organspender“
- „HIV-Test ist bei Pasteurisierung unsinnig wegen der Hitzeinstabilität der Viren“
- „HIV- und Hepatitis-Wiederholungstests sind in der Praxis kaum durchführbar“
- „Bestimmung über 2. Hepatitis-Test fehlt“
- „Ist der HBc-Ak-Test notwendig, da sich beim positiven Befund keine klinische Relevanz ergibt?“
- „Klare Aussagen über notwendige Laborkontrollen sind nötig“

Die zweite Gruppe waren 5 Kliniken, für die sich praktisch-organisatorische Probleme ergaben. Diese Häuser hatten folgendes geäußert:

- „Unglaublicher Papieraufwand“
- „Die Richtlinien sind nicht realisierbar“
- „Die Richtlinien sind eine unpraktikable Erschwernis“
- „Die Richtlinien sind nicht durchführbar. Dann ist es besser, auf kommerzielle Anbieter zurückzugreifen“
- „Bei den geltenden Richtlinien und dem gegenwärtigen Budget ist die Anschaffung und Unterhaltung einer Knochenbank nicht möglich“

Die dritte Gruppe bestand aus 2 Kliniken, die Wünsche zur Spenderselektion äußerten. Diese Wünsche lauteten:

- „Standpunkt zur Creutzfeld-Jakob-Erkrankung muss besser geklärt werden“
- „Vereinfachung der Patientenfragebögen ist notwendig“

Die vierte Gruppe (5 Kliniken) griff das Thema Transplantatbehandlung auf, und traf folgende Aussagen:

- „Genauere Definition der Lagerungsdauer ist notwendig“
- „Autoklavierungsverfahren bei 80 – 100° C ist zu streng“
- „Ist die Lagerung bei –80° C zwingend erforderlich?“

- „Es ist keine (klare) Aussage über Autoklavierung vorhanden“
- „Eine Empfehlung zur Eigenherstellung von autoklavierter Spongiosa sollte veröffentlicht werden“

Die fünfte und letzte Gruppe (3 Kliniken) sprach sich für Einheitlichkeit der Richtlinien aus, und gab folgendes an:

- „Einheitlichkeit (der Richtlinien) ist erforderlich“
- „Ein bundesweit verbindlicher Standard für die Betreibung einer Knochenbank anstatt einfacher Richtlinie ist sinnvoller“
- „Besserer Informationsaustausch, Ansprechbarkeiten, Erlaubnis des Genossenschafts-Bankings bei etablierten Knochenbanken ist wünschenswert“

### 3.2 Vergleich der Umfragen über die Jahre 1987, 1991 und 1999

Bei der Umfrage über das Jahr 1987 antworteten 464 von 1001 angeschriebenen Kliniken; dies bedeutete einen Rücklauf von 46,4 %. Als 4 Jahre später eine weitere Studie durchgeführt wurde, antworteten 523 von 1129 Häusern, was eine Rücklaufquote von 47,1 % bedeutete.

Im Fall der Umfrage über das Jahr 1999 wurden von 1398 befragten Kliniken 716 Antworten verzeichnet, was einen Rücklauf von 51,2 % ergab.

#### 3.2.1 Knochenbankbetrieb

In der ersten Studie wurden in 198 Kliniken (42,7 %) Knochenbanken erfasst. In 7 Häusern (1,3 %) wurde früher eine Knochenbank geführt, aber später aufgelöst. Die restlichen Kliniken betrieben nie eine Knochenbank.

Im Jahr 1991 konnten 179 allogene Knochenbanken (34,2 %) verzeichnet werden. Eine Auflösung des Knochenbankbetriebes fand in 49 Häusern (9,4 %) statt.

Die Umfrage über das Jahr 1999 erfasste 132 Knochenbanken (18,4 %) sowie eine Auflösung in 58 Fällen (8,1 %).

Dies bedeutete also einen Rückgang der Zahl der Kliniken, die eine Knochenbank führten. Im Vergleich zwischen der ersten und zweiten Umfrage war ein Anstieg der Auflösungen von Knochenbanken zu vernehmen; im Vergleich zwischen der zweiten und dritten Studie war dieser Wert relativ konstant geblieben.

### 3.2.1.1 Tendenz der autogenen Knochentransplantationen

Bezug nehmend auf die Angaben über das Jahr 1987 wurden von 375 Kliniken ca. 15000 autogene Knochentransplantationen durchgeführt. Dies waren im Schnitt ca. 40 Eingriffe pro Haus pro Jahr.

Im Hinblick auf die Umfrage über das Jahr 1991 wurden in 422 Kliniken ca. 13500 Transplantationen vorgenommen, was einen Wert von ca. 32 Eingriffen pro Haus pro Jahr bedeutete.

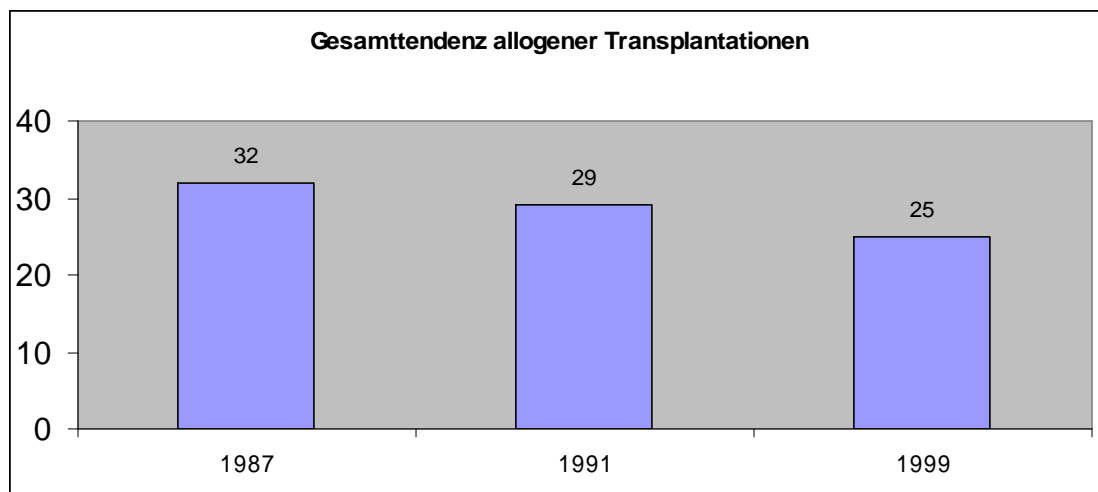
Die Studie, die das Jahr 1999 erfasste, zeigte, dass in 400 Häusern 16662 autogene Knochentransplantationen durchgeführt wurden, was einen Durchschnittswert von ca. 42 Eingriffen pro Klinik und Jahr ergab.

### 3.2.1.2 Tendenz der allogenen Knochentransplantationen

Aus den Angaben der Studie von 1987 ging hervor, dass in 189 Kliniken ca. 6230 allogene Knochentransplantationen durchgeführt wurden. Somit betrug der Durchschnittswert 32 Eingriffe pro Haus und Jahr.

Im Vergleich dazu wurden im Jahr 1991 bei 167 Kliniken und ca. 4850 Eingriffen 29 Knochentransplantationen pro Haus und Jahr vorgenommen.

Die Umfrage von 1999 zeigte, dass in 164 Häusern 4169 allogene Knochentransplantationen durchgeführt wurden, was einen Schnitt von ca. 25 Eingriffen pro Klinik und Jahr hatte. Daraus wurde eine rückläufige Tendenz dieser Eingriffe ersichtlich.



**Abbildung 7: Entwicklungstendenz allogener Transplantationen**

### 3.2.2 Kriterien für die Transplantatauswahl

Im Hinblick auf die Transplantatauswahl wurde stets eine Aufteilung in 3 Gruppen vorgenommen:

- allogener Knochen von Lebendspendern
- allogener Knochen von Totspendern
- synthetischer Knochenersatzstoff

Im Jahr 1987 gaben von 198 Kliniken mit allogener Knochenbank 197 an, auf Lebendspender zurückzugreifen; 18 Häuser (9,1 %) gewannen ihre Transplantate auch von Totspendern. Ausschließlich Totspender als Quelle wurden von 1 Klinik angegeben.

Bei der Umfrage von 1991 machten alle 179 erfassten Häuser mit allogener Knochenbank Angaben zur Herkunft der Transplantate. Dabei verwendeten 178 Kliniken Knochen von Lebendspendern. Einzig und alleine auf Totspender griff 1 Haus zurück. Beide Spendergruppen dienten in 17 Häusern als Bezugsquelle.

In der vorliegenden Studie äußerten sich 130 von 132 Häusern näher zur Herkunft ihrer Transplantate. Dabei nutzten 100 Kliniken nur Knochen von Lebendspendern, in 20 Häusern wurde nur Knochen von Totspendern verwendet, 10 Kliniken griffen auf beide Spendergruppen zurück.

Synthetische Knochenersatzstoffe fanden laut Umfrage von 1987 in 13,1 % aller Kliniken mit Knochenbank sowie in 24,9 % aller Häuser ohne Knochenbank Verwendung.

Die Studie von 1991 zeigte, dass 15,3 % aller Häuser, die eine Knochenbank führten, ebenfalls synthetische Knochenersatzstoffe einsetzten. In Kliniken ohne Knochenbank betrug diese Quote 16,3 %.

Im Jahr 1999 griffen 49,2 % der Häuser, die eine Knochenbank betrieben, zusätzlich auf synthetische Knochenersatzstoffe zurück. Bei Kliniken ohne Knochenbank war es bei 31,2 % der Fall.



### 3.2.2.1 Transplantatform

Die häufigste Form des allogenen Transplantates im Jahr 1987 war mit ca. 88 % der zerkleinerte Knochen; Spongiosablock fand in ca. 60 % und cortico-spongiöser Block in ca. 40 % der Häuser Verwendung. Im Jahr 1991 kam allogener Knochen in ca. 90 % der Fälle in zerkleinerter Form zum Einsatz (gemahlen, Spongiosachips oder Corticalisspäne). In 81 % der Kliniken war es Spongiosablock und in 74 % cortico-spongiöser Block.

In der Studie über das Jahr 1999 gaben alle Häuser, die allogenen Knochen verwenden, an, zerkleinerte Form einzusetzen (Spongiosachips in 92 %, gemahlene Spongiosa in 35,6 % und Corticalisspäne in 10,6 % der Kliniken). Spongiosablock wurde in 68,2 % und cortico-spongiöser Block in 82,6 % der Fälle verwendet. 18,2 % bedienten sich der Massivtransplantate.

Im Hinblick auf Häuser ohne Knochenbank wurden 1987 in 80 % zerkleinerte Transplantate, in 65 % Spongiosablock und in 63 % der Fälle cortico-spongiöser Block eingesetzt. 1991 wurden in ca. 97 % der Kliniken zerkleinerte Präparate, in ca. 52 % Spongiosablock und in ca. 68 % cortico-spongiöser Block genutzt.

1999 nutzten 94,6 % der Kliniken zerkleinerten Knochen (92,3 % Spongiosachips, 8,1 % Corticalisspäne und 5,7 % gemahlene Spongiosa). Cortico-spongiöse Blöcke kamen in 76,2 % und Spongiosablöcke in 58,7 % der Häuser zum Einsatz. In 5,7 % der Fälle wurden Massivtransplantate genutzt.

### 3.2.2.2 Tendenz

Im Jahr 1987 gaben 28 % aller Häuser ohne Knochenbank eine steigende Tendenz in Verwendung autogener Transplantate an. Im Vergleich waren es 1991 22 %. Abnehmende Tendenz war in beiden Jahren bei ca. 2 % der Kliniken zu verzeichnen. Auch Häuser mit einer Knochenbank nutzten gerne autogenen Knochen. So wurde im Jahr 1987 in 32,5 % und im Jahr 1991 29,8 % der Fälle ein steigender Bedarf angegeben.

Bezüglich des Jahres 1999 wurde bei 21,1 % der Häuser ein Anstieg, bei 74,2 % eine unveränderte Tendenz sowie bei 4,7 % eine Abnahme des Bedarfs an autogenem Knochen angegeben.

Im Hinblick auf die allogenen Transplantationen ergab sich 1987 bei 35 % der Kliniken ein zunehmender, bei 11 % ein gleich bleibender und bei 54 % ein abnehmender Bedarf.

Im Vergleich dazu war der Bedarf 1991 bei 27 % steigend, bei 17 % gleich bleibend und bei 56 % fallend.

Die Tendenz 1999 war bei 27,9 % steigend, bei 57,4 % gleich bleibend und bei 14,7 % fallend.

### 3.2.3 Kriterien für die Spenderauswahl

#### 3.2.3.1 Kliniken, die keine sekundäre Sterilisation durchführen

Die Labordiagnostik in diesen Häusern zeigte, dass im Hinblick auf die HIV-Serologie 1987 91,6 % diese Testung durchführten. 1991 waren es 97,5 %.

Bezüglich der Wiederholungstests gaben 1987 11 % an diese vorzunehmen; 1991 waren es 46,3 %.

Im Jahr 1999 führten 98,1 % die HIV-Testung durch. Eine Wiederholungstestung wurde in 72,2 % der Fälle vorgenommen.

Die Untersuchung auf Hepatitis B wurde 1987 bei 96,1 % und 1991 bei 99,2 % der Kliniken durchgeführt. Im Jahr 1999 waren es 94,4 %. Über die Jahre 1987 und 1991 gab es keine Aussagen bezüglich der Zweittestung. 1999 führten 42,6 % diese Untersuchung durch.

Ebenso gab es keine Angaben über das Jahr 1987 betreffend die Hepatitis C-Testung. Im Jahr 1991 führten 68,6 % der Kliniken diese durch. Die Quote 1999 betrug 94,4 %.

Die Wiederholungstestung auf Hepatitis C wurde in den Umfragen 1987 und 1991 nicht erwähnt. Im Jahr 1999 wurde sie in 3,9 % der Fälle vorgenommen.

Im Bereich der weiteren Labordiagnostik wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

	<b>1987</b>	<b>1991</b>	<b>1999</b>
- HIV-Testung:	91,6 %	97,5 %.	98,1 %
- HIV-Wiederholungstest:	11,0 %	46,3 %.	72,2 %
- Hepatitis B-Testung:	96,1 %	99,2 %	94,4 %
- Hepatitis B-Wiederholungstest:	keine Angaben	keine Angaben	42,6 %
- Hepatitis C-Testung:	keine Angaben	68,6 %	94,4 %
- Hepatitis C-Wiederholungstest:	keine Angaben	keine Angaben.	3,9 %
- TPHA (Lues):	84,8 %	83,1 %	77,8 %
- Malaria:	0,6 %	5,0 %	1,8 %
- Cytomegalie (CMV):	6,7 %	10,8 %	16,7 %
- Rhesus-Faktor:	33,7 %	76,0 %	79,6 %
- AB0-Kompatibilität:	24,2 %	85,1 %	85,2 %
- GPT:	keine Angaben	51,2 %	42,6 %
- Tumore:	keine Angaben	12,4 %	11,1 %
- Urin-/Blutkultur:	keine Angaben	24,8 %	9,3 %

### 3.2.3.2 Kliniken mit Sterilisationsverfahren

Eine HIV-Testung wurde in den oben genannten Kliniken im Jahr 1987 in 52,6 % durchgeführt. Im Vergleich waren es 1991 43,2 %.

Entsprechende Frage wurde 1999 von 84,4 % der Häuser mit „Ja“ beantwortet.

Im Hinblick auf die HIV-Zweitestung gaben 1987 5,3 % an, diese durchzuführen. Im Jahr 1991 waren es 6,8 %, und 1999 betrug die Quote 10,4 %.

Hepatitis B-Diagnostik wurde 1987 in 52,6 % der Häuser durchgeführt; 1991 betrug die Quote 40,9 %, und 1999 waren es 83,1 %.

Im Fall der Hepatitis C-Testung gab es für das Jahr 1987 keine Angaben; 1991 führten 68,6 % der Kliniken diese durch, und 1999 waren es 80,5 %. Zur Wiederholungstestung wurden in beiden Fällen weder 1987 noch 1991 Angaben gemacht. Im Jahr 1999 führten 3,9 % der Häuser die Hepatitis B-Wiederholungstestung (nach 6 Monaten) durch. Gleichmaßen verhielt die Sachlage im Fall der Hepatitis C-Wiederholungstestung.

Folgende Situation ergab sich im Bezug auf die übrigen laborchemischen Untersuchungen:

	<b>1987</b>	<b>1991</b>	<b>1999</b>
- HIV-Testung:	52,6 %	43,2 %	84,4 %
- HIV-Wiederholungstest:	5,3 %	6,8 %	10,4 %
- Hepatitis B-Testung:	52,6 %	40,9 %	83,1 %
- Hepatitis B-Wiederholungstest:	keine Angaben	keine Angaben	3,9 %
- Hepatitis C-Testung:	keine Angaben	keine Angaben	80,5 %
- Hepatitis C-Wiederholungstest:	keine Angaben	keine Angaben	3,9 %
- TPHA (Lues):	42,1 %	38,6 %	57,1 %
- Malaria:	0,0 %	0,0 %	1,3 %
- Cytomegalie (CMV):	5,3 %	4,5 %	9,1 %
- Rhesus-Faktor:	15,8 %	38,6 %	66,2 %
- AB0-Kompatibilität:	10,5 %	54,5 %	71,4 %
- GPT:	keine Angaben	31,2 %	40,3 %
- Tumore:	keine Angaben	15,9 %	19,5 %
- Urin-/Blutkultur:	keine Angaben	11,4 %	19,5 %

### 3.2.3.3 Einverständnis zum HIV-Test

Die Frage nach dem Einholen einer Einverständniserklärung zur Durchführung der HIV-Diagnostik wurde 1987 von 68,2 % der Kliniken bejaht und von 31,8 % verneint. Im Jahr 1991 betrug das Verhältnis 81,3 % der Häuser, die solche Erklärung einholten zu 18,7 %, die es unterließen. Im Vergleich gaben 1999 87,9 % der Kliniken an, entsprechende Einverständniserklärung einzuholen, 12,1 % verzichteten darauf.

### 3.2.3.4 Einverständnis zur Transplantatentnahme

Während bei der Umfrage von 1987 die Frage nach dem Einholen einer Einverständniserklärung zur Transplantatentnahme nicht gestellt wurde, so war es 1991 anders. Diese Frage wurde damals von 58,9 % der Kliniken mit „Ja“ beantwortet, von 41,1 % mit „Nein“. Im Jahr 1999 gaben 76,5 % der Häuser an die oben genannte Einverständniserklärung einzuholen, 23,5 % unterließen dies.

### 3.2.4 Transplantatuntersuchung

Der Bereich „Transplantatuntersuchung“ ließ sich in zwei Aspekte untergliedern - Bakteriologie und Histologie. Dabei ging es darum, ob entsprechende Untersuchungen durchgeführt wurden oder nicht. In diesem Fall wurde ebenfalls neben dem Gesamtergebnis zwischen Kliniken mit und ohne Sterilisationsverfahren unterschieden. Die Ergebnisse sind aus der folgenden Tabelle zu entnehmen:

	<b>Bakteriologie</b>	<b>Histologie</b>
<b>1987:</b> insgesamt	78,7%	22,8%
Kliniken mit Sterilisation	47,4%	10,5%
Kliniken ohne Serilisation	82,0%	24,0%
<b>1991:</b> insgesamt	88,0%	15,7%
Kliniken mit Sterilisation	57,5%	10,0%
Kliniken ohne Sterilisation	98,0%	17,6%
<b>1999:</b> insgesamt	90,8%	9,2%
Kliniken mit Sterilisation	88,3%	7,8%
Kliniken ohne Sterilisation	94,4%	11,1%

**Tabelle 16: Transplantatuntersuchung**

Detaillierte Ergebnisse der Studie von 1999 bezüglich der Transplantatuntersuchung können im Kapitel 3.1.4 nachgelesen werden.

### 3.2.5 Transplantatbehandlung

#### 3.2.5.1 Antibiotikazusätze

Bei der Betrachtung der Frage nach Antibiotikazusätzen wurde zwischen Kliniken mit und ohne Knochenbankbetrieb differenziert.

Die Umfrage von 1987 ergab, dass ca. 10 % der Häuser ohne Knochenbank bei Transplantatbehandlung Antibiotika einsetzten. Dabei wurden vor allem Gentamicin und Nebacetin genannt. Im Jahr 1991 betrug der entsprechende Anteil ca. 30 %, wobei Gentamicin ebenfalls am häufigsten genannt wurde.

Nach der Studie von 1999 ergab sich ein Anteil von 40,4 % der Häuser, die Antibiotikazusätze verwendeten. In 14 von 21 Häusern kam Gentamicin zum Einsatz; weitere Stoffe waren Cefazolin und Clindamycin.

Kliniken mit Knochenbankbetrieb nutzten 1987 in 26,3 % der Fälle Antibiotika zur Transplantatbehandlung. Genannt wurden dabei 2 Stoffe: Nebacetin (25 Häuser) und Gentamicin (15 Häuser). Im Vergleich dazu lag die Quote 1991 bei ca. 21 %. Das am häufigsten eingesetzte Medikament war Gentamicin (19 Kliniken) gefolgt von Nebacetin (11 Kliniken).

Im Jahr 1999 betrug der Anteil entsprechender Kliniken 21,5 %. Dabei verwendeten 18 von 28 Häusern Gentamicin; weitere genannte Stoffe waren Nebacetin (4 Häuser), Cefazolin (2 Häuser), Rifampycin und Vancomycin (je 1 Haus).

#### 3.2.5.1 Sterilisation

Sterilisation als Verfahren zur Transplantatbehandlung fand 1987 in ca. 10 % der Kliniken mit Knochenbank Anwendung. Die Hälfte autoklavierte die Transplantate; weitere 10 % setzten Strahlensterilisation ein; der Rest wandte unübliche Methoden an bzw. machte keine Angaben zum Verfahren. Über die Temperaturen beim Autoklavierungsprozess lagen keine Angaben vor.

Im Jahr 1991 erhöhte sich der Anteil der oben genannten Häuser auf ca. 30 %. Das am häufigsten angewandte Verfahren war wieder das Autoklavieren. Diesmal betrug die Quote 92 % der Kliniken. Von diesen Häusern machten 3 Angaben über die Temperatur (120°C, 134°C und 135°C).

Der Anteil der Kliniken mit Knochenbank, die ein Sterilisationsverfahren einsetzten, betrug 1999 58,3 % (77 Häuser). Das häufigste Sterilisationsverfahren war mit 68,8 % der Kliniken die Wärmebehandlung bei 80°C (Lobator, Telos); 31,2 % der Häuser wandten Autoklavieren an. Dabei äußerten sich 19 Kliniken näher zur Behandlungstemperatur. Die Angaben lagen zwischen 120°C und 134°C (120°C 3x; 121°C 1x; 130°C 1x; 132°C 1x; 134°C 13x).

### 3.2.6 Verpackung und Lagerung von Transplantaten

#### 3.2.6.1 Konservierung

Im Hinblick auf die Konservierung der Knochentransplantate gaben 1987 alle Kliniken, die keine Sterilisation des Knochens durchführten, Tiefkühlung als Konservierungsmethode an. Von den Häusern, die eine Sterilisation vornahmen, gaben 2 an, keine Tiefkühlung anzuwenden.

Ähnlich verhielt sich die Sachlage 1991. Alle Kliniken ohne Sterilisation wandten Tiefkühlung an. 13 Häuser sahen von dieser Konservierungsmethode ab; sie führten jedoch eine Sterilisation der Transplantate durch (Autoklavierung in 12 Kliniken, Wasserbad bei 40°C und anschließend Gefriertrocknung in 1 Klinik).

In der Studie von 1999 wurde die Frage nach Konservierung vom allogenen Knochen von 119 Kliniken beantwortet. Dabei gaben 117 Häuser Tiefkühlung als ihre Methode an. Des Weiteren wurden Gefriertrocknung sowie das Tutoplast-Verfahren angegeben.

Im Hinblick auf die Konservierungstemperaturen ergab sich folgendes Bild:

	<u>1987</u>	<u>1991</u>	<u>1999</u>
über -30°C:	24,2 %	1,3 %	0,9 %
-30°C bis -39°C:	14,4 %	26,0 %	7,0 %
-40°C bis -59°C:	36,1 %	31,8 %	7,0 %
-60°C bis -79°C:	8,8 %	22,1 %	32,5 %
unter -79°C:	16,5 %	18,8 %	52,6 %

Insgesamt zeichnete sich somit eine Tendenz weg von höheren, hin zu niedrigeren Temperaturen.

### 3.2.6.2 Form und Sicherheit der Verpackung

Die Frage nach der Art der Verpackung wurde 1999 von allen 132 Kliniken mit Knochenbank beantwortet, wobei Mehrfachnennungen bei den jeweiligen Formen möglich waren. Mit 96 Häusern (72,7 %) wurde am häufigsten der Kunststoffbehälter eingesetzt (in 72 Kliniken als alleinige Verpackungsform, in 22 Kliniken mit Kunststofftüten kombiniert (11x als Zweifach- und 11x als Dreifachverpackung), in jeweils 1 Klinik mit Glas- bzw. Stahlbehälter kombiniert).

Die Kunststofftüten wurden als Verpackung mit 51 Häusern (38,6 %) am zweithäufigsten angegeben (25x als alleinige Verpackungsform (10x als Zweifach- und 15x als Dreifachverpackung), 22x (wie schon oben erwähnt) mit Kunststoffbehälter kombiniert, 4x mit Glas- und 1x mit Stahlbehälter kombiniert). Die übrigen Verpackungsformen und deren Kombinationen sind aus der folgenden Tabelle zu entnehmen.

In der Umfrage von 1991 war die entsprechende Frage ähnlich aufgebaut, und Mehrfachnennungen waren ebenfalls möglich. Dabei wurden von 179 Kliniken in 77 Fällen (43,0 %) Kunststofftüten angegeben (47x als alleinige Verpackungsform, 21x mit Kunststoff- und 9x mit Glasbehältern kombiniert). Kunststoffbehälter wurden von 56 Häusern (31,3 %) genannt (32x als alleinige Verpackungsform, 21x (wie bereits beschrieben) mit Kunststofftüten und 3x mit Glasbehältern kombiniert). An dritter Stelle wurden von 55 Häusern (30,7 %) Glasbehälter aufgelistet (43x als alleinige Verpackungsform, und wie schon beschrieben 9x mit Kunststofftüten und 3x mit Kunststoffbehältern kombiniert). 18 Kliniken (10,1 %) machten keine näheren Angaben zu dieser Thematik.

Einfachverpackung wurde von 12,4 % der Häuser, Zweifachverpackung von 55,5 % und Dreifachverpackung von 32,1 % verwendet.

Aus der Studie von 1987, bei der Mehrfachnennungen ebenfalls möglich waren, gingen Kunststofftüten mit 89 (49,2 %) von 181 Kliniken als häufigste Verpackungsform hervor (44x alleine, 31x mit Kunststoffbehältern kombiniert, 12x mit Glas sowie 2x mit Glas- und Kunststoffbehältern kombiniert). Glasbehälter wurden an zweiter Stelle von 75 Häusern (41,4 %) angegeben (55x als alleinige Verpackungsform, 6x mit Kunststoffbehältern und wie oben beschrieben 12x mit Kunststofftüten sowie 2x mit Kunststofftüten und -behältern kombiniert). An dritter Stelle kamen mit 70 Kliniken (38,7 %) Kunststoffbehälter (31x alleine und wie bereits beschrieben 6x mit Glas, 31x mit Kunststofftüten sowie 2x mit Glas und Kunststofftüten kombiniert).

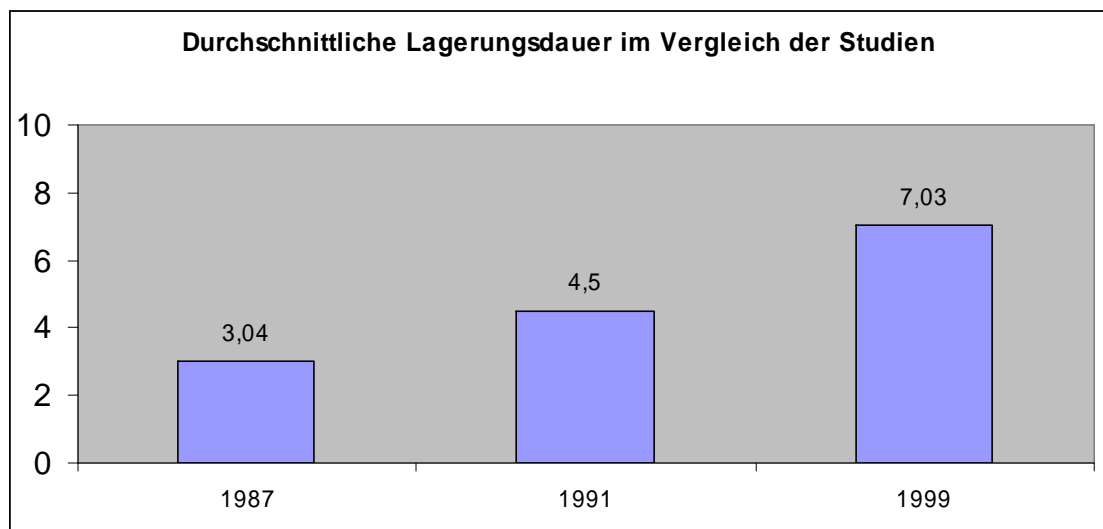


Einfachverpackung kam in ca. 20 %, Zweifachverpackung in ca. 50 % und Dreifachverpackung in ca. 30 % der Häuser zum Einsatz.

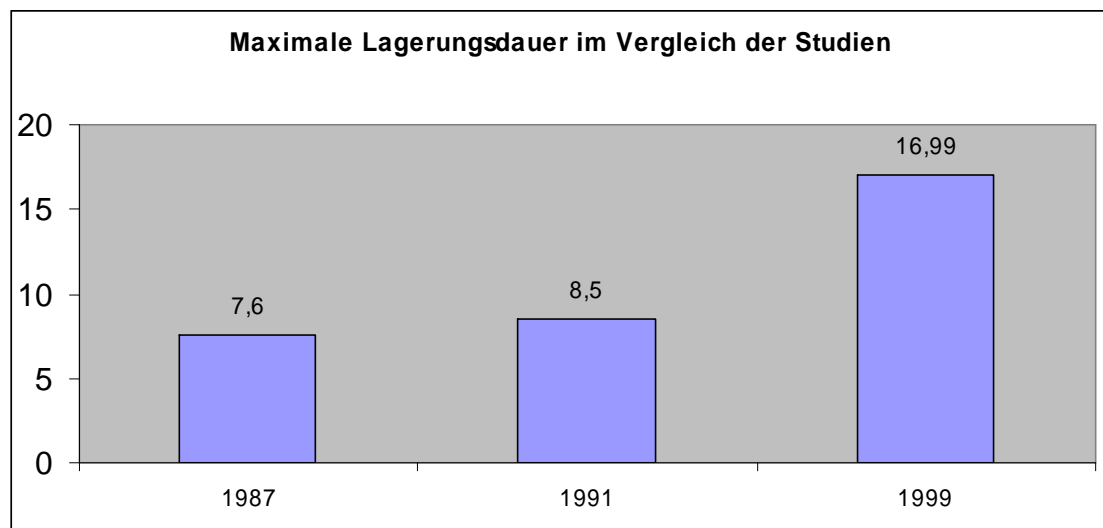
### 3.2.6.3 Lagerungsdauer

Die Fragen nach der Lagerungsdauer der Knochentransplantate wurden in allen Studien jeweils in Fragen nach der durchschnittlichen und der maximalen Dauer untergliedert. Dabei betrug der Mittelwert der durchschnittlichen Lagerungsdauer 1987 3,04 Monate; im Jahr 1991 waren es 4,50 Monate und 1999 7,03 Monate.

Im Hinblick auf die maximale Lagerungsdauer ergab sich für das Jahr 1987 ein Mittelwert von 7,60 Monaten; 1991 betrug er 8,50 Monate und 1999 16,99 Monate.



**Abbildung 8: Durchschnittliche Lagerungsdauer im Vergleich der Studien**



**Abbildung 9: Maximale Lagerungsdauer im Vergleich der Studien**

### 3.2.7 Folgen der HIV-Problematik und der Richtlinien für das Führen von Knochenbanken

Die Folgende Übersicht zeigt einen Vergleich der Folgen für das Führen von allogenen Knochenbanken, die sich durch die HIV-Problematik und die Richtlinien der Bundesärztekammer ergaben. Aufgelistet wurden Aspekte, die in allen drei Studien zur Erörterung kamen. Eine detaillierte Darstellung für das Jahr 1999 kann im Kapitel 3.1.7 nachgelesen werden.

	<u>1987</u>	<u>1991</u>	<u>1999</u>
Auflösung der Knochenbank	14 Kl.	6 Kl.	35 Kl.
HIV-Test	48 Kl.	29 Kl.	5 Kl.
HIV-Wiederholungstest	1 Kl.	21 Kl.	15 Kl.
Generell erweitertes Labor	3 Kl.	7 Kl.	10 Kl.
Weniger allogene Transplantate	17 Kl.	21 Kl.	2 Kl.
Aufklärung	3 Kl.	6 Kl.	3 Kl.
Sterilisierung der Transplantate	2 Kl.	27 Kl.	25 Kl.

## 4 Diskussion

Die Entwicklung des modernen Knochenbankverfahrens geht auf INCLAN 1942, WILSON 1946 (98) (214) und vor allem auf BUSH und GARBER (43) zurück, die erstmals den Begriff des "bone banking" prägten. 1950 wurde die erste offizielle Knochenbank von G. HYATT in Bethesda, Maryland, als US-Navy Tissue Bank eröffnet (95) (190). Die Lagerung von allogenen Knochen in Tiefkühltruhen unter dem Gefrierpunkt fand rasch weite Verbreitung. FRANTZ konnte schon 1953 eine Sammelstatistik über 3.104 klinische Anwendungen vorlegen und eine Erfolgsrate von 80 bis 90% angeben (73). In der folgenden Zeit wurden eine Vielzahl von Berichten über positive Erfahrungen bei der klinischen Anwendung tiefgefrorener Transplantate veröffentlicht (146) (150) (168) (169) (171) (183) (206).

In den USA werden derzeit weltweit die meisten allogenen Knochentransplantate verwendet. Ihre Zahl wird von offizieller Seite mit ca. 650.000 bis 800.000 Transplantationen pro Jahr angegeben (49). In Deutschland werden jährlich zurzeit ca. 75.000 autologe und 20.000 allogene Knochentransplantationen durchgeführt (103) (112). Überregionale Gewebebanken, die neben Spongiosatransplantaten auch corticospongiöse Knochen sowie ein breites Spektrum weiterer musculoskeletaler Transplantate (Bänder, Sehnen, Fascien, Knorpel) bereithalten, werden derzeit nur in Berlin (Gewebebank am Institut für Transfusionsmedizin der Charité), Leipzig (Deutsches Institut für Zell- und Gewebeersatz) und Neunkirchen (Tutogen Medical GmbH) betrieben (154). Nur diese Gewebebanken besitzen die in Deutschland erforderliche Arzneimittelzulassung durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sowie über eine entsprechende Herstellungserlaubnis durch die zuständige Überwachungsbehörde (39). Dem gegenüber stehen eine nicht exakt bekannte Anzahl klinikinterne Knochenbanken, die an unfallchirurgischen bzw. orthopädischen Kliniken angesiedelt sind. Diese Banken halten hauptsächlich Femurköpfe vor, die bei Totalendoprothesen (TEP)-Operationen steril entnommen werden (217). Aufgrund der Ausnahmeregelung im §4 des AMG ist diesen Gewebebanken die Herstellung von Transplantaten für den eigenen Gebrauch erlaubt. Eine Weitergabe an Dritte ist jedoch strengstens untersagt (39).

Da im Gegensatz zur Bundesrepublik Deutschland in fast allen anderen europäischen Ländern und in den USA Gewebetransplantate rechtlich nicht als Arzneimittel angesehen werden, existieren in diesen Ländern eine Vielzahl großer, überregional operierender Gewebebanken, die in industriellem Maßstab und auf kommerzieller Basis

Gewebetransplantate herstellen und vertreiben. Somit stellt die aktuelle Situation in Deutschland mit einer Vielzahl dezentralisierter klinikinternen Knochenbanken aufgrund der strikten Reglementierung durch das AMG weltweit eine Ausnahme dar (39).

Dabei steht die Qualität der lokalen Knochenbanken hinsichtlich der Berücksichtigung internationaler und nationaler Empfehlungen und Richtlinien zur Sicherheit von Knochentransplantaten immer wieder im Zentrum der wissenschaftlichen Diskussion (217) (103) (209).

Ziel der hier vorgelegten Untersuchung war es, den Umfang und Bedarf von Knochentransplantaten und Knochenersatzmaterialien in Deutschland zu erfassen sowie Erkenntnisse über die Einhaltung der Richtlinien zum Führen einer Knochenbank an klinikinternen Knochenbanken zu gewinnen. Die hierdurch gewonnenen Daten können für die zukünftige Entwicklung der Knochentransplantation hinsichtlich der Erhöhung der Sicherheitsstandards und Qualitätsverbesserung durch regulatorische Maßnahmen von Bedeutung sein.

Die hier vorgestellte Studie ist die mittlerweile dritte bundesweite Umfrageaktion der Arbeitsgruppe „Knochentransplantation“ der Klinik für Unfall-, Wiederherstellungs- und Handchirurgie der Philipps-Universität Marburg. Es erfolgten bereits zwei ähnliche Befragungen 1988 und 1992 (179) (180).

Im Jahr 1990 veröffentlichte der wissenschaftliche Beirat der Bundesärztekammer im „Deutschen Ärzteblatt“ zum ersten Mal allgemein verbindliche „Richtlinien zum Führen einer Knochenbanken“ (216). Diese wurden 1996 den neueren wissenschaftlichen Erkenntnissen angepasst (218). Durch die Umfrageergebnisse vor und nach Erlass der Richtlinien kann somit erstmals eine Aussage über die Auswirkung und Umsetzung von Richtlinien getroffen werden.

Die Umfragen wurden jeweils durch Aufforderung durch den Arbeitskreis „Knochentransplantation und Knochenersatzmaterial“ der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und orthopädische Chirurgie (AK 6 der DGOOC) unter Leitung von Herrn Prof. Dr. B.-D. Katthagen durchgeführt.

## **Rücklauf der Fragebögen**

Bei der Umfrage aus dem Jahr 1987 betrug die Rücklaufquote der Fragebögen 46,4 %; im Jahr 1991 waren es 47,1 %. Die im Jahr 2000 durchgeführte Befragung erfreute sich eines Rücklaufes von 51,2 %. Es zeigte sich somit ein geringer Anstieg der Rücksendungen, was als leicht zunehmendes Interesse an der Thematik interpretiert werden kann. Die für eine postalische Befragung insgesamt hohe Rücklaufquote von jeweils ca. 50% gestattet es, repräsentative tendenzielle Rückschlüsse und Aussagen zu treffen.

### **4.1 Allgemeine Fragen**

#### **4.1.1 Anzahl der Knochenbanken**

Die Anzahl von allogenen Knochenbanken in deutschen Kliniken erscheint tendenziell deutlich rückläufig. Während in der Umfrage 1988 42,7% der antwortenden Kliniken angaben, eine Knochenbank zu betreiben, sank die Quote im Jahr 1991 bereits auf 34,2%. Die Erhebung von 2000 ergab einen weiteren Rückgang auf 18,4%.

Die Fragen nach Gründen für das Fehlen bzw. für die Auflösung einer Knochenbank ergaben, dass die HIV-Problematik, die Richtlinien der Bundesärztekammer sowie der daraus resultierende erhöhter wirtschaftlich-finanzieller Aufwand die Hauptursachen für diese Tendenz waren.

Die erste nachgewiesene HIV-Infektion durch Transplantation allogenen Knochens wurde im Jahre 1985 beschrieben. (48) Seitdem wurden weitere Fälle der HIV-Übertragung sowie weiterer viraler Erkrankungen (Hepatitis) bekannt. Dadurch entstand eine zunehmende Verunsicherung und Zurückhaltung bei der Anwendung allogener Knochentransplantate. Das mögliche Risiko einer viralen oder bakteriellen Infektionsübertragung bei der Knochentransplantation sowie die erhöhten Qualitätsanforderungen und Sicherheitsansprüche an das Führen einer klinikinternen Knochenbank haben somit zu einem deutlichen Rückgang geführt (174) (175) (1) (32) (47).

#### **4.1.1 Anzahl allogener Knochentransplantationen**

Die oben beschriebene HIV-Problematik schien auf die Anzahl durchgeführter allogener Transplantationen in den befragten Krankenhäusern mit bestehender Knochenbank ebenfalls einen Einfluss gehabt zu haben. Dies galt sowohl für die absoluten Zahlen als auch für die relative durchschnittliche Anzahl der Eingriffe pro Haus und Jahr.

Wurden 1987 insgesamt 6230 allogene Transplantationen (32 Eingriffe pro Haus und Jahr), so waren es 1990 insgesamt 4850 allogene Transplantationen (29 Eingriffe pro Haus und Jahr). Im Jahr 1999 waren es bei einer Gesamtzahl von 4169 allogenen Transplantationen nur noch 25 Eingriffe pro Haus und Jahr.

Eine noch stärkere Zurückhaltung im Hinblick auf Durchführung allogener Knochentransplantationen stellte sich in Japan dar. Bei den zwischen 1985 und 1997 durchgeführten Umfragen lag der Anteil allogener zwischen 1,9 und 3,6 % aller Knochentransplantationen (100).

Derartige Tendenzen sind jedoch nicht stellvertretend für andere Länder. In den Niederlanden stieg die Anzahl allogener Knochentransplantationen im Zeitraum zwischen 1988 und 1993 um ca. 30 % (57). In Australien konnte ein Anstieg der Transplantationen beim gleichzeitigen Rückgang der HIV-Infektionen beschrieben werden (92) (45). Eine ähnliche Entwicklung konnte ebenfalls in Israel beobachtet werden (169).

Als Gemeinsamkeit findet in diesen drei Ländern eine zentrale bzw. überregionale Knochenbankführung mit sorgfältiger Spenderauswahl und standardisierten Transplantatbehandlungsverfahren statt.

## 4.2 Indikation verschiedener Transplantate

### 4.2.1 Transplantatauswahl

Der in Kapitel 1.5 beschriebene „ideale Knochenersatz“ existiert nur in der Theorie. Im klinischen Alltag muss in Abhängigkeit von Defektgröße, Qualität des Transplantatlagers, Allgemeinzustand des Empfängers etc. entschieden werden, welche Transplantatform eingesetzt werden soll (130).

#### 4.2.1.1 Indikation autogener Transplantate

Der autogene Knochen kommt der Vorstellung vom „idealen Knochenersatz“ am nächsten. Er hat die optimale Biokompatibilität, höchste biologische Potenz und die notwendige Festigkeit. Es treten keine immunologischen Abstoßungsreaktionen auf und es besteht kein Infektionsrisiko (HIV, Virushepatitis etc.) (178) (209). Vor allem beim Vorliegen eines ersatzschwachen Lagers stellt derzeit das autogene Spongiosatransplantat nach wie vor den Goldstandard dar. Als bislang einziges Material hat das autogene Transplantat die Eigenschaft, neben seiner hervorragenden osteokonduktiven und osteoinduktiven Wirkung auch eine echte osteogenetische Funktion durch die Verpflanzung vitaler knochenbildender Zellen zu besitzen. Hierbei

ist jedoch häufig die Technik der operativen Anwendung für das Überleben der Zellen im Transplantat entscheidend. Wie experimentelle Untersuchungen zeigen, ist schon eine kurzzeitige extrakorporelle Lagerung des Transplantates deletär für die darin enthaltenden Zellen. Durch Sauerstoff- und Nährstoffmangel kommt es rasch zu einem Absterben der Zellen. Daher sollte die Zeitspanne zwischen Entnahme und Implantation so kurz wie möglich gehalten werden und zwischenzeitlich eine Lagerung in Eigenblut oder physiologischer Kochsalzlösung erfolgen (21) (40) (84) (127). Autogene Knochentransplantate bieten weiterhin den Vorteil, dass sie frei von immunologischen Reaktionen und bis auf das Risiko der intraoperativen bakteriellen Kontamination frei vom Risiko der Infektionsübertragung sind.

Die am häufigsten verwendete und ergiebigste Entnahmestelle stellt der Beckenkamm dar, wobei vor allem in den dorsalen Anteilen der Beckenschaufeln die Knochenmenge am umfänglichsten ist. Dabei lassen sich neben reiner Spongiosa auch mono-, bi- oder trikortikale kortikospongiöse Blöcke gewinnen. Andere Entnahmeorte stellen je nach Lage des primären Operationsgebietes und der benötigten Menge das Trochantermassiv des Femurs, die Femurkondylen, der Tibiakopf und das Pilon tibiale sowie die proximale Ulna und der distale Radius dar.

Die Anwendung der autogenen Knochentransplantation kann dabei als primäre Spongiosaplastik bei der Erstversorgung von Frakturen mit Substanzdefekten (z.B. Tibiakopfrakturen, Calcaneusfrakturen) oder bei denudierten Trümmerzonen als additive Anlagerung erfolgen. Eine weitere Indikation stellt die sekundäre Spongiosaplastik dar. Diese erfolgt in der Regel als frühsekundäre Plastik bei der definitiven Versorgung z.B. bei offenen Frakturen nach Konsolidierung der Weichteilverhältnisse in den ersten Wochen nach dem Trauma oder als spätsekundäre Spongiosaplastik bei der Therapie von Pseudarthrosen oder einer posttraumatischen Osteitis (62) (162) (177) (184) (215).

Diesen enormen Vorteilen stehen jedoch eine Reihe Nachteile entgegen. Der autogene Knochen ist begrenzt verfügbar. So ist insbesondere bei der Transplantatentnahme bei Kindern und älteren Patienten die zu gewinnende Knochenmenge stark begrenzt. Die Transplantatentnahme stellt einen weiteren, den Patienten belastender Eingriff mit deutlichem Komplikationsrisiko dar (Hämatome, Entzündungen, Nervenläsionen etc.) (83) (24) (21).

Am häufigsten findet autologe Spongiosa Verwendung bei Behandlung von Frakturen, Pseudarthrosen sowie Knochenzysten (103).

#### 4.2.1.2 Indikation allogener Transplantate

Der in speziellen Knochenbanken vorgehaltene Fremdknochen bietet die Vorteile der nahezu unbegrenzten Verfügbarkeit, langen Lagerungsfähigkeit, einfachen Bearbeitung, guten mechanischen Eigenschaften, freien Auswahl in Form und Größe sowie guten Integration in das Transplantatlager (55) (118) (119). Da das allogene Transplantat in der Regel keine vitalen Zellen enthält, besitzt es keine osteogenetischen Eigenschaften. Aufgrund der in der extracellulären Matrix eingebetteten lokalen Wachstumsfaktoren (z.B. BMP) vermag das Transplantat je nach Bearbeitungsmodi eine osteoinduktive Wirkung im Lagergewebe zu entfalten (160) (161). Außerdem besitzt es aufgrund der identischen Struktur mit dem Transplantatlager eine hohe osteokonduktive Potenz (52). Bei älteren Menschen mit osteoporotischen Knochen wäre die biologische Wertigkeit eines Autografts unter Umständen geringer als die eines Allografts. In solchen Fällen ist der allogene Knochen dem autogenen vorzuziehen (142).

Die Nachteile allogener Knochentransplantate liegen in langsamerer und geringerer Osteogenese, sowie im längeren Heilverlauf im Vergleich zum autogenen Knochen (142) (33).

Bei allogenen Knochentransplantationen wird ein entsprechend gesundes Wirtslager benötigt, um Komplikationen möglichst gering zu halten. Galten früher noch primär offene Frakturen, subchondrale Knochendefekte, atrophe Pseudarthrosen und osteomyelitische Gebiete als klare Kontraindikationen, werden heute in all diesen Bereichen erfolgreich allogene Transplantate eingesetzt. Relative Kontraindikationen bleiben weiterhin Infekte, Zustände nach Infekten, Zweitoperationen bei Entfernung eines allogenen Transplantates, eine geplante Chemotherapie oder vorausgegangene Bestrahlungen, wobei auch hier allogene Transplantate Verwendung finden (119) (9) (54) (76) (167) (191) (7).

Die Anwendungsmöglichkeiten für allogene Transplantate sind vielseitig. So gibt es zahlreiche Berichte über den erfolgreichen Einsatz gemahlener Spongiosa oder spongiöser Chips zur Auffüllung zystischer Knochendefekte (z.B. Enchondrome) (9) (54). Häufig werden spongiöse Blocktransplantate zur Frakturstabilisierung im metaphysären Bereich langer Röhrenknochen eingesetzt, wo sie zusammen mit geeignetem Osteosynthesenmaterial eine abstützende Funktion eingebrochener Gelenkflächen (Tibiakopf, Pilon tibiale) übernehmen (167).

Die wohl häufigste Anwendung finden allogene Transplantate heute in der Endoprothesenchirurgie der Hüfte. Vor allem beim Prothesenwechsel werden sie als „impact grafts“ in zerkleinerter Form zur Augmentierung ausgedünnter Prothesenlager



oder als strukturelle Blöcke mit lastaufnehmender Funktion (Acetabulumaufbau) eingesetzt (23) (99). Ein weiterer Anwendungsbereich stellt die Wirbelsäulenchirurgie dar. Hier werden allogene Blocktransplantate sowohl bei ventralen Spondylodesen zum Ersatz ganzer Wirbelkörper als auch bei dorsalen Spondylodesen in Form von interspinösen H-Blöcken oder paraspinösen Spongiosaanlagerung verwendet (45).

Die Häufigkeit der Verwendung osteochondraler Großtransplantate in der Tumorchirurgie ist in verschiedenen Ländern unterschiedlich stark vertreten. Während in den USA solche Großtransplantate relativ häufig eingesetzt werden, ist diese in Deutschland aufgrund der limitierten Verfügbarkeit auf wenige Zentren beschränkt (45) (163).

Kliniken, die allogene Transplantate verwenden, setzten gehäuft zerkleinerte und gemahlene (35,6%) sowie spongiöse Chips (92,4%) bzw. Spongiosablöcke (68,2%) und cortikospongiöse Blöcke (82,6%) Präparate ein. Dies mag daran liegen, dass Spongiosapräparate besser eingebaut werden als Corticalis und zerriebene Präparate über multiple Spalten die Vaskularisierung erleichtern (9) (58) (138).

Ein Sonderfall stellt die Transplantation frischer, mikrovaskulär angeschlossener allogener Gelenke (z.B. Kniegelenke) dar. Diese wurde bislang nur in Ausnahmefällen durchgeführt, da aufgrund der immunologischen Abstoßungsreaktionen eine dauerhafte Gabe von immunsuppressiven Medikamenten notwendig ist (178) (189).

#### 4.2.1.3 Indikation xenogener Transplantate

Der Einsatz xenogener Knochentransplantate wurde in vielen experimentellen Studien getestet, um im Hinblick auf geringere Mengenprobleme eine Alternative zu Auto- und Allografts zu finden. Aufgrund der Problematik unerwünschter Immunreaktionen sowie Übertragung möglicher Krankheitserregern (insbesondere BSE/CJD) konnten sich Xenografts jedoch bislang nicht in der klinischen Routine durchsetzen (29) (61).

Dies spiegelte sich in der Tendenz beim Vergleich der drei Umfragen wider. – Im Jahr 1987 wurden in 37 Kliniken entsprechende Transplantate verwendet; 1991 waren es 5 Häuser. Im Jahr 1999 gab nur 1 Klinik an, bovines Material zu verwenden.

#### 4.2.1.4 Indikation synthetischer Knochenersatzstoffe

Synthetische Knochenersatzstoffe stellen seit vielen Jahren ein Gebiet intensiver experimenteller und klinischer Forschung dar. Ihre Vorteile liegen in freier und praktisch unbegrenzter Verfügbarkeit. Sie sind frei von Krankheitserregern und lassen sich in ihrer äußeren Form beliebig gestalten. Dies könnte unter Berücksichtigung der

HIV- und BSE/CJD-Problematik und der Zurückhaltung bei Indikationsstellung zu allogenen Knochentransplantationen eine Erklärung für den Boom in der Anwendung synthetischer Knochenersatzstoffe sein. Tabelle 17 zeigt einen Überblick über die Tendenz in den letzten Jahren (36) (37) (53).

	1987	1991	1999
Kliniken mit Knochenbank	13,1 %	15,3 %	49,2 %
Kliniken ohne Knochenbank	24,9 %	16,3 %	31,2 %

**Tabelle 17: Anteil der Kliniken mit Einsatz synthetischer Knochenersatzstoffe**

Synthetische Knochenersatzstoffe besitzen jedoch keine osteoinduktiven Fähigkeiten. Sie haben lediglich eine osteokonduktive Funktion. Diese hängt von der Größe und Durchgängigkeit der Poren ab. In den letzten Jahren gelang es, synthetische Ersatzstoffe mit durchgehenden Poren zu entwickeln. Darüber hinaus konnte durch den Zusatz osteoinduktiver Faktoren ihre Wirksamkeit verbessert werden.

Nach Angaben der Autoren wurden die synthetischen Knochenersatzstoffe bei Schädel- und gesichtschirurgischen Eingriffen, sowie zur Behandlung kleiner bis mittelgroßer Knochendefekte bei jungen Menschen eingesetzt. Bei Operationen größerer Knochendefekte bei älteren Personen (z.B. Endoprothesenwechsel) scheinen Auto- und Allografts die bessere Wahl zu sein (37) (59) (78) (79) (117).

### 4.3. Spenderauswahl

#### 4.3.1 Lebendspender

##### 4.3.1.1. Anamnese

Die Anamnese stellt den ersten Schritt bei der Spenderauswahl zur Gewinnung allogener Knochentransplantate dar. Im Hinblick auf mögliche Gefahren von Krankheitsübertragungen werden potentielle Spender in Risikogruppen eingestuft. Eine gezielte und ausführliche Anamnese hilft bei der Entscheidungsfindung, ob eine Person als Spender zugelassen werden kann oder für eine begrenzte Zeit bzw. dauerhaft von der Spende ausgeschlossen muss.

Die Kriterien für einen Ausschluss des Patienten von einer Knochen spende unterliegen einem ständigen Wandel aufgrund des sich stetig verändernden Risikoprofils hinsichtlich möglicher übertragbarer Erkrankungen. Daher sollte dieser Arbeitsschritt eine verstärkte Aufmerksamkeit erfahren, da hierdurch mit relativ geringem Aufwand und noch geringeren Kosten das Risiko infizierter Spender erheblich reduziert werden kann (64).

Neu auftretende Infektionsrisiken (z.B. West-Nil-Virus, H5N1-Vogelgrippevirus) können durch eine angepasste und ständig aktualisierte Anamneseerhebung bezüglich möglicher Exposition und Erkrankung relativ sicher ausgeschlossen werden. Die Richtlinien zum Führen einer Knochenbank der Bundesärztekammer können aufgrund der zeitlichen Verzögerung ihrer Aktualisierung daher nicht in jedem Fall eine ausreichende Sicherheit gewährleisten.

Dieser erste und sehr wichtige Schritt in einer Kette von Arbeitsabläufen bei der Gewinnung allogener Knochentransplantate wird mittlerweile von 93,2 % der befragten Kliniken durchgeführt. Immerhin 6,1 % der befragten Häuser gaben an, auf Spenderanamnese zu verzichten.

Eine positive Entwicklung lässt sich jedoch erkennen. – Im Jahr 1991 gaben 60 % der Kliniken an, entsprechende Anamnese zu erheben, wobei 40% der Häuser darauf verzichteten.

Von den Kliniken, die eine Spenderanamnese durchführen, fragten 97,6 % gezielt nach Zugehörigkeit zu einer HIV- / Hepatitis-Risikogruppe. Im Jahr 1991 waren es nur 85 %. Die Frage nach Operationen und Transfusionen von Blutprodukten innerhalb der letzten 6 Monate wurde in 93,5 % der Fälle gestellt. Zum Vergleich waren es 1991 nur 88 %. An diesen Beispielen lässt sich die steigende Tendenz in Bezug auf eine Sensibilisierung bezüglich der Infektionsproblematik erkennen.

Die Frage nach Akupunktur, Tätowierung und Durchbohrung der Haut zur Befestigung von Schmuck wurde nur von 65,9 % der Kliniken gestellt; in der Umfrage von 1991 waren es 88 %. Diese Tendenz ließ sich mit der zunehmenden Verbreitung und Akzeptanz für diese Prozeduren erklären.

Insgesamt lässt sich anhand der Daten zur Anamneseerhebung aller drei Umfragen eine Tendenz zur vermehrten Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien erkennen. Dennoch bleibt festzuhalten, dass eine vollständige und umfassende Spenderanamnese nur von einer Minderzahl der Knochenbank-betreibenden Kliniken durchgeführt wird.

#### 4.3.1.2 Klinische Untersuchung der Spender

Die klinische Untersuchung der Spender hat in erster Linie die Aufgabe, mögliche Lymphknotenschwellungen festzustellen, bzw. Anhalte für opportunistische Infektionen oder sonstige pathologische Veränderungen am Körper zu finden (z.B. parenteraler Drogenmissbrauch).

In der Umfrage über das Jahr 1999 gaben 72,7 % der Häuser an, solche Untersuchung durchzuführen. Von 23,5 % wurde diese Frage verneint. Im Vergleich dazu gaben 1991 85 % der Häuser an, ihre Spender klinisch zu untersuchen.

Begründungen für das Unterlassen gab es nicht. Eine mögliche Erklärung wäre neben Zeitmangel die Tatsache, dass sich viele Kliniken zu sehr auf die laborchemischen Untersuchungen und auf die Transplantatbehandlungsverfahren verlassen.

Es gilt jedoch für die klinische Untersuchung, genauso wie für die oben beschriebene Anamnese, dass selbst die beste Labordiagnostik und ein validiertes Sterilisationsverfahren keine Entbindung von der Durchführung einer korrekten Anamneseerhebung und gezielten klinischen Untersuchung darstellt (217) und dass man mit nur geringem finanziellen und zeitlichem Aufwand risikoträchtige Personen von der Spende ausschließt, um eventuelle spätere finanzielle Belastungen und gesundheitsbeeinträchtigenden Folgen zu vermeiden (64).

#### 4.3.1.2 Laborchemische Untersuchung

Bei der Auswertung der Fragestellung nach laborchemischen Untersuchungen des Transplantatspenders muss eine Unterscheidung zwischen Kliniken mit und ohne Anwendung eines validierten Keimabreicherungsverfahrens zur sekundären Sterilisation bzw. Desinfektion der Transplantate durchgeführt werden. Einerseits schreiben die Richtlinien den Häusern anderes Vorgehen bezüglich der HIV- und Hepatitis-Zweitestung vor, andererseits ergibt sich unterschiedliches Verhalten im Hinblick auf den Umgang mit den übrigen Laboruntersuchungen.

### **Obligate Untersuchungen in Kliniken mit validiertem Sterilisationsverfahren**

Betrachtet man die Entwicklung über die Jahre, so führten 1987 52,6 % der Häuser die **HIV-Testung** durch; 1991 waren es 43,2 % und 1999 betrug der Anteil 84,4 %. Eine ähnliche Tendenz ließ sich im Falle der Hepatitis-Serologie ausmachen. Dabei wurde die **Hepatitis B-Testung** 1987 in 52,6 % der Häuser vorgenommen; 1991 waren es 40,9 % und 83,1 % im Jahr 1999. Hier lässt sich eine deutliche Verbesserung der Gesamttendenz erkennen.

Über die **Hepatitis C-Testung** gibt es aus dem Jahr 1987 keine Daten; 1991 wurde sie in 34,1 % und 1999 in 80,5 % der Kliniken durchgeführt.

Die **TPHA (Lues)-Testung** fand 1987 in 42,1 % der Kliniken statt; 1991 betrug der Anteil 38,6 % und 1999 waren es 57,1 %. Die **Testung der AB0-Blutgruppen** erfolgte 1987 in 10,5 % der Kliniken; 1991 in 54,5 % und 1999 in 71,4 %. Die Überprüfung des **Rhesusfaktors** erfolgte 1987 in 15,8 % der Häuser; 1991 in 38,6 % und 1999 in 66,2 % der Fälle.

### **Obligate Untersuchungen in Kliniken ohne validiertes Sterilisationsverfahren**

Vergleicht man die Entwicklung über dieselbe Zeitspanne, so erfolgte 1987 in 91,6 % der Häuser die **HIV-Testung**; 1991 waren es 97,5 % und 98,1 % im Jahr 1999. Die **HIV-Zweitestung** führten 1987 11 % der Kliniken durch; 1991 waren es 46,3 % und 72,2 % im Jahr 1999. Die **Hepatitis B-Testung** erfolgte 1987 in 96,1 % der Häuser; 1991 waren es 99,2 % und 94,4 % im Jahr 1999. Über die **Hepatitis C-Testung** gibt es aus dem Jahr 1987 ebenfalls keine Daten; 1991 wurde sie in 68,6 % und 1999 in 94,4 % der Kliniken durchgeführt. Die **TPHA (Lues)-Testung** wurde 1987 in 84,8 % der Kliniken durchgeführt; 1991 waren es 83,1 % und 77,8 % im Jahr 1999. Die **Testung der AB0-Blutgruppen** fand 1987 in 24,2 % der Kliniken statt; 1991 waren es 85,1 % und 85,2 % im Jahr 1999. Der **Rhesusfaktor** wurde 1987 in 33,7 % der Häuser überprüft; 1991 in 76,0 % und 1999 in 79,6 % der Fälle.

Vergleicht man die beiden oben genannten Gruppen miteinander und verfolgt die in 3 Umfragen erfasste Entwicklung, so lassen sich 2 Hauptaussagen treffen:

- Es findet insgesamt eine positive Entwicklung statt, indem die geforderten laborchemischen Untersuchungen in einem steigenden Prozentsatz berücksichtigt werden.
- Kliniken ohne ein validiertes Sterilisationsverfahren setzten die erforderlichen Laboruntersuchungen häufiger ein.

Trotz der insgesamt positiven Entwicklung sollte dennoch (vor allem im Fall der Kliniken mit einem validierten Sterilisationsverfahren) Kritik geübt werden. Bei den beschriebenen Untersuchungen handelte es sich um **obligate** Arbeitsvorgänge, die durch entsprechende Richtlinien geregelt und vorgeschrieben waren. Diese wurden jedoch von ca., einem Drittel der Kliniken nicht durchgeführt.

Das bessere Abschneiden der Kliniken ohne ein validiertes Sterilisationsverfahren lässt den Schluss zu, dass viele Häuser die notwendige Diagnostik vernachlässigten, da sie sich auf das Sterilisationsverfahren verließen.

### 4.3.2 Todspender

Todspender kommen genauso wie Lebendspender als Bezugsquelle für allogene Knochentransplantate in Frage. Die Arbeitsschritte zur Überprüfung der Eignung als Spender sind, abgesehen von ein paar zusätzlichen Modalitäten, dieselben. (217)

#### 4.3.2.1 Anamnese

Im Falle eines Todspenders sind die anamnestischen Informationen von Angehörigen und von behandelnden Ärzten zu erfahren. Neben der Befragung nach Organ-, Infektions- und Suchtkrankheiten sowie Lebensführungsstil sollte zusätzlich die Todesursache, Todeszeitpunkt sowie Dauer eventueller künstlicher Beatmung in Erfahrung gebracht werden. (217)

In solchen Fällen erfolgt die Gewinnung von Informationen über Dritte, was eine Gefahr der Unvollständigkeit und Inkorrektheit birgt. Des Weiteren sind die Angehörigen im Trauerfall meistens mit der Situation überfordert. Die Entscheidung, ob man sie mit einem Anamnesegespräch noch zusätzlich belastet, ist auch eine Frage von Pietät und Fingerspitzengefühl, zumal bei Knochentransplantationen keine Vitalindikation besteht.

#### 4.3.2.2 Klinische Untersuchung

Bei der klinischen Untersuchung eines Todspenders ist ebenfalls auf Lymphknotenschwellungen, Zeichen stattgehabter i.v.-Injektionen sowie nach weiteren pathologischen Veränderungen am Körper zu achten.

Die klinische Untersuchung kann anschließend um eine Autopsie erweitert werden. Dabei können zum Ausschluss von Infektionen und malignen Erkrankungen Proben entnommen werden. (175) (129)

#### 4.3.2.3 Laboruntersuchung

Grundsätzlich sollen bei Todspendern die gleichen laborchemischen Untersuchungen wie bei Lebendspendern durchgeführt werden. Durch peri- und postmortale Veränderungen kommt es jedoch häufig zu Hämodilution bzw. Hämolyse. Dies kann zu Verfälschungen der Resultate, insbesondere zu falschnegativen Ergebnissen in der HIV- und Hepatitis-Diagnostik führen.

Des Weiteren stellt die geordnete Zweittestung eines Organempfängers nach 6 Monaten eine zusätzliche organisatorisch-logistische Erschwernis dar (124) (47) (217)

Da die Labordiagnostik ein sehr wichtiger Schritt in der Spenderauswahl ist, sollte man sich die Möglichkeit von Fehlresultaten, vor allem falschnegativen Ergebnissen in der HIV- und Hepatitis-Diagnostik vor Augen halten.

Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass allogene Knochentransplantationen keine vitale Notfallindikation darstellen, sowie unter Betrachtung möglicher Störfaktoren und Fehlerquellen erscheint das Heranziehen von Todspendern als Bezugsquelle für allogener Knochentransplantate insgesamt diskussionswürdig. Dies spiegelte sich auch in der Umfrage wider. Dabei gaben lediglich 2 Kliniken an, Knochen von Todspendern zu verwenden.

#### 4.3.3 Einverständniserklärung

Die Durchführung von Labordiagnostik, insbesondere von HIV- und Hepatitis-Testung, setzt vorherige Einverständniserklärung voraus. Dasselbe gilt für die Entnahme von Knochen und Knochenteilen. Ein Unterlassen ist nicht statthaft und stellt gleichzeitig eine strafbare Handlung im Sinne des Gesetzes dar.

Die Einverständniserklärung zur Durchführung von HIV-Testung wurde 1987 von 68,2 % der Kliniken eingeholt; 1991 waren es 81,3 %, und 1999 betrug der Anteil immerhin 87,9 %. Die Frage nach entsprechender Erklärung zur Transplantatentnahme wurde 1987 nicht gestellt. Im Jahr 1991 wurde sie von 58,9 % eingeholt; 1999 waren es 76,5

% der Kliniken. Auch in diesen Punkten ist einerseits eine positive Tendenz zu sehen; andererseits ist die Situation jedoch nicht zufrieden stellend, da von einer Vielzahl der Kliniken die notwendige Einverständniserklärung nicht eingeholt wird.

### 4.3 Transplantatuntersuchung

Das Explantat muss nach Entnahme einer Untersuchung unterzogen werden. Die einzige Untersuchung, die derzeit durch die Richtlinien zum Führen allogener Knochenbanken vorgeschrieben wird, ist die Bakteriologie. (217)

#### 4.4.1. Bakteriologische Untersuchung

Neben der Gefahr der Übertragung viraler Infektionen stellt die bakterielle Kontamination von Knochentransplantaten ein ernst zu nehmendes Risiko dar. Daher ist es zwingend vorgeschrieben, bei der Entnahme von Knochen Material für eine bakteriologische Untersuchung zu gewinnen. Um ein suffizientes Ergebnis zu erhalten, sollte nach aeroben und anaeroben Keimen gesucht werden (217).

### Nachweismethoden

Ein Abstrichverfahren als Methode zum Keimnachweis wurde von 64,9 % der Kliniken mit einem validierten Sterilisationsverfahren und von 83,3 % der Häuser ohne solches Verfahren angegeben. Dies ist zwar eine einfach durchzuführende Prozedur, ihre Sensitivität wird jedoch mit 65 % von machen Autoren als nicht ausreichend betrachtet. (205) (90)

Eine Untersuchung der Spülflüssigkeit von Knochentransplantaten wird in 58,4 % Kliniken mit und in 24,1 % Kliniken ohne sekundäre Sterilisation durchgeführt. Eine direkte bakteriologische Untersuchung einer Transplantatprobe erfolgte in 22,1 % Häuser mit und in 38,9 Häuser ohne Sterilisationsverfahren. Beide letztgenannten Verfahren besitzen eine hohe Sensitivität zur Keimdetektion von jeweils ca. 95 % (23) (205). In der erneuten Richtliniennovellierung im Jahre 2000 wurde die Durchführung der bakteriologischen Untersuchung der Spülflüssigkeit von allogenen Transplantaten verbindlich vorgeschrieben (219).



## Kontamination

Durch eine bakteriologische Untersuchung wird das Transplantat auf die mögliche Kontamination, d.h. Besiedlung durch Keime untersucht. Ein positives Ergebnis hat nicht zwangsläufig eine Infektion zur Folge. Die Keime stammen zumeist vom Knochenspendern und gehören zur physiologischen Hautflora an oder werden akzidentell bei der Entnahme aufgebracht (71) (94).

Bei Ermittlung der Kontaminationsrate wurden in unterschiedlichen Studien Werte zwischen 1 und 90 % angegeben (106).

Diese außerordentlich hohe Diskrepanz lässt sich vor allem durch die unterschiedliche Sensitivität der Untersuchungsverfahren erklären. (205) (90) (23) Andererseits spielen der Zeitpunkt der Materialgewinnung und die Anzahl dabei anwesender Personen eine wichtige Rolle.

Es konnte nachgewiesen werden, dass die Kontaminationsrate bei einer Operation mit der Anzahl der involvierten Personen proportional ansteigt. Ein ähnlicher Zusammenhang ergab sich zwischen dem Kontaminationsrisiko und den Aktivitäten und der Bewegung der betreffenden Personen. Des Weiteren hatten die Aktivitäten an Operation nicht direkt beteiligter Personen sowie die Qualität der Belüftungsanlage ebenfalls einen nicht unerheblichen Einfluss (164) (57). Eine deutlich erhöhte Rate an kontaminierten Explantaten wurde in Fällen von Knochenentnahmen bei Todspendern festgestellt (106).

Zur Reduzierung des Kontaminationsrisikos sollten demnach möglichst wenige Personen involviert sein, welche unnötige Aktivitäten vermeiden sollten. Durch Verwendung von Spülflüssigkeit unter Hochdruck (z.B. Pulsavage) konnten ebenfalls positive Ergebnisse in der bakteriellen Keimverminderung erreicht werden (170).

## Infektionsrate

Die Infektionsrate beschreibt den Anteil von Knochentransplantaten, die nach erfolgter Implantation beim Patienten neben einem positiven Keimnachweis auch eine klinische und laborchemisch belegte Infektionssymptomatik hervorruft. Die Angaben zur Infektionsrate schwanken in der Literatur zwischen 4 und 18 %. Ein direkter Zusammenhang zwischen Transplantat und Infektion kann dabei jedoch nicht immer gefunden werden. (71) (94)

Die häufigsten Infektionen werden durch Keime verursacht, die beim Knochenspender physiologischerweise als Saprophyten auf der Haut vorkommen: **Staphylococcus epidermidis**, **Staphylococcus aureus** sowie **alpha-hämolysierende Streptokokken**.

Des Weiteren wurden viele Infektionen mit colon-typischen Keimen beschrieben wie **Escherichia coli**, **Enterokokken**, **Pseudomonas** und **Clostridien** (93) (94) (187) (134) (155).

Auch wenn die meisten Infektionsfälle einen positiven Ausgang finden, so wurden auch Sterbefälle in diesem Zusammenhang beschrieben.

Unter Berücksichtigung dieser Fakten sollten hierbei Präventivmaßnahmen im Verhalten des medizinischen Personals zur Risikominimierung im Vordergrund stehen. Über Notwendigkeit von Knochenentnahmen von Todspendern sollte ebenfalls nachgedacht werden.

### 4.3.2 Histologische Untersuchung

Eine histologische Untersuchung wird durch die aktuellen Richtlinien zum Führen allogener Knochenbanken nicht mehr vorgeschrieben. Ihr Nutzen für den klinischen Alltag scheint in keinem Verhältnis zum finanziellen Aufwand zu stehen. (45)

Dies spiegelt sich auch in der Tendenz der letzten Jahre wider. Führten 1987 23 % der Kliniken histologische Untersuchung durch, so waren es 1991 15 %. Im Jahr 1999 wurde sie in 7,8 % Kliniken mit und in 11,1 % Kliniken ohne validiertes Sterilisationsverfahren vorgenommen.

## 4.4 Transplantatbehandlung

Im Bezug auf die Transplantatbehandlung treffen zwei Wünsche bzw. Erwartungen aufeinander. Einerseits geht es darum die Sterilität der Transplantate zu wahren, andererseits soll der Verlust biologischer Wertigkeit des Knochens so gering wie möglich gehalten werden. Für die Auswahl der Behandlungsverfahren sind diese Aspekte von entscheidender Bedeutung.

### 4.5.1 Antibiotikazusätze

Der Einsatz von Antibiotikazusätzen wird zwar durch die Richtlinien zum Führen allogener Knochenbanken nicht vorgeschrieben, findet jedoch vielen Kliniken Verwendung.

In ca. 10 % der Häuser ohne Knochenbank wurden 1987 Antibiotikazusätze verwendet. Im Jahr 1991 waren es ca. 30 % und 1999 betrug der Anteil 40,4 %. Im Fall von Kliniken mit Knochenbank nutzten 1987 ca. 26 % Antibiotikazusätze; 1991 ging die Quote auf ca. 21 % zurück und blieb 1999 mit 21,5 % praktisch unverändert.

Obwohl der Einsatz von Antibiotikazusätzen nicht obligat ist, so führt er zu guten Resultaten insbesondere bei Verwendung von Allografts. Gute antibakterielle Wirkung kommt nicht nur außen sondern auch im Knocheninneren zur Entfaltung (65). Die

Quote postoperativer Infektionen, konnte ebenfalls signifikant gesenkt werden (123) (81). Ein besseres Einwachsverhalten wurde ebenfalls durch Antibiotikazusätze nachgewiesen (149).

#### 4.5.2 Sterilisation und Desinfektion

Die relativ große Bandbreite von möglichen Keimabreicherungsverfahren lässt sich in 3 Gruppen einteilen:

- Physikalische Verfahren
- Chemische Verfahren
- Bestrahlung

##### 4.5.2.1 Physikalische Verfahren

Das Grundprinzip physikalischer Verfahren ist die Nutzung von Wärme zur Zerstörung von Proteinstrukturen, die für Krankheitserreger lebenswichtig sind. Diverse Behandlungstechniken und Temperaturen führen zu unterschiedlicher Auswirkung auf Sterilität und biologische Qualität der Transplantate.

##### **Pasteurisierung (60°C / 10 Stunden)**

Das Prinzip der Pasteurisierung ist Wärmebehandlung bei konstanter Temperatur über längere Zeit mit anschließender schneller Abkühlung. Die Inaktivierung von HIV findet bei 60°C nach ca. 30 Minuten statt. Um solches Ergebnis unter gleichen Bedingungen bei Hepatitis-Viren zu erreichen, werden mehr als 10 Stunden benötigt. Viele Sporenbildner, wie z.B. Clostridien, werden nicht abgetötet, sondern erreichen eine optimale Temperatur zum Auskeimen. Im Hinblick auf die biologische Wertigkeit des Knochens wurde bei Temperatur von 60°C keine signifikante Beeinträchtigung nachgewiesen. Unter Berücksichtigung nicht gewährleisteter Keimfreiheit ist dieses Verfahren zur Knochensterilisation nicht geeignet (85) (66) (128) (223).

### **Thermodesinfektion bei 80°C**

Dieses Verfahren ist das zurzeit in Deutschland am häufigsten genutzte Keimabreicherungsverfahren. Bei dieser Methode erfolgt die Desinfektion durch eine Transplantaterwärmung im Wasserbad bei 80°C über mindestens 30 Minuten.

Das Medium Wasser führt zu einer sehr guten Wärmedurchdringung bis zum Knocheninneren (im Experiment Hüftkopfbereich). Eine Inaktivierung von HIV, Hepatitis-Viren sowie von thermoresistenten Sporenbildner konnte in Studien nachgewiesen werden.

Bei Temperaturen über 60°C werden die ersten Proteinstrukturen, v.a. BMP, zerstört. Der Verlust biologischer, insbesondere osteoinduktiver, Qualität überschreitet jedoch nicht 50 %. Das Einheilverhalten thermodesinfizierter Knochen zeigt eine deutlich bessere Tendenz gegenüber autoklavierten Knochen.

Dieses Verfahren wurde standardisiert und ist bekannt als Marburger Wärmedesinfektionssystem bzw. „Lobator sd-2“. Neben sehr guter Leistung in Bezug auf Inaktivierung von Krankheitserregern zeichnet es sich auch durch einfache Handhabung aus (110) (111) (112) (113) (210) (209) (158).

### **Autoklavierung**

Unter Autoklavierung versteht man Desinfektions- bzw. Sterilisationsverfahren, bei dem Krankheitserreger im Wasserdampf unter Hochdruck bei Temperaturen von bis zu 140°C inaktiviert werden.

Dieses Verfahren kann HIV, Hepatitis-Viren und selbst thermoresistente Sporen bei Temperaturen ab 120°C abtöten. Die Wärmedurchdringung ist dabei jedoch nicht so gut wie bei der oben beschriebenen Thermodesinfektion. Klinische Studien konnten belegen, dass die im Hüftkopfbereich erreichte Temperatur keine Virusinaktivierung bewirkt.

Des Weiteren kommt es unter solchen Temperaturen zu Zerstörung von Proteinen. Dies führt einerseits zu einer deutlichen Reduktion biologischer Wertigkeit, andererseits wird die Fähigkeit zur Immunantwort völlig aufgehoben. Folgen sind deutlich reduzierte Osteoinduktion mit schlechterem Einheilverhalten und längerer Heildauer.

Autoklavierung ist ein gutes Sterilisierungsverfahren zur Oberflächenbehandlung (z.B. medizinische Instrumente); im Hinblick auf Behandlung von Knochentransplantaten ist es jedoch nicht zufrieden stellend (3) (5) (31) (113) (176) (207).

#### 4.5.2.2 Chemische Verfahren

Chemische Sterilisationsverfahren führen zur Inaktivierung von Krankheitserregern durch Zerstörung von Proteinstrukturen infolge von Reaktionen (v.a. Oxidation) sowie durch Wasserentzug aus den Mikroorganismen.

##### **Peressigsäure**

Die viruzide, bakteriozide und sporozide Wirkung der Peressigsäure beruht auf Spaltung Schwefelhaltiger Bindungen in Proteinen der Zellwand bzw. der Capsid-Hülle. Durch hohe Lipidlöslichkeit können alle Membranen durchdrungen werden. Wichtige Enzymsysteme werden inaktiviert und der Zellstoffwechsel bricht zusammen. Durch Zusatz von Ethanol wird die Oberflächenspannung herabgesetzt und die Wirkung der Peressigsäure optimiert.

Der Nachteil des Verfahrens liegt in der geringen Eindringtiefe von maximal 12 mm. Dadurch kann suffiziente Behandlung größerer Transplantate nur dann erfolgen, wenn in bestimmten Abständen Bohrlöcher angebracht werden. Dies schränkt die Verwendungsmöglichkeiten dieser Knochenteile jedoch ein (155) (157) (211).

##### **Ethylenoxid (EO)**

Aufgrund einer sehr guten antimikrobiellen Wirkung war die Verwendung von Ethylenoxid lange Zeit im klinischen Alltag, so auch in Knochenbanken, weit verbreitet.

Aufgrund geringer Penetrationsfähigkeit und Eindringtiefe wurden im Knocheninneren nach erfolgter Sterilisation Bakterien und Viren nachgewiesen. Behandlung größerer Knochentransplantate war also auch in diesem Fall nicht suffizient.

Durch nachgewiesene Minderung der Osteoinduktivität war der Einsatz von Ethylenoxid sehr umstritten. Als schließlich toxische und kanzerogene Eigenschaften nachgewiesen wurden, schränkte das Bundesgesundheitsamt 1986 den Einsatz von Ethylenoxid ein. Dadurch verschwand EO innerhalb kurzer Zeit aus den allogenen Knochenbanken, und seine Verwendung gilt als obsolet. Bereits 1987 gab keine Klinik an EO zu verwenden (26) (8) (13) (51) (60) (65) (69) (153).

Im Jahr 1999 gab keine Klinik an Peressigsäure bzw. EO zu verwenden. Lediglich 1 Haus bediente sich eines chemischen Behandlungsverfahrens. Es handelte sich hierbei um das **Tutoplast-Verfahren**.

Es ist ein komplexes Verfahren, bei dem der Knochen erst entfettet wird; anschließend erfolgt ein Bad im Wasserstoffperoxid. Der nächste Schritt ist Dehydrierung. Zum Schluss wird das Transplantat bestrahlt.

Bei guter antimikrobieller Wirkung kommt es jedoch zu deutlicher Reduktion der biomechanischen Belastbarkeit und der Osteoinduktivität. Das Verfahren ist sehr arbeitsaufwendig und kostspielig. Es findet daher keine Verwendung in kleinen Knochenbanken, sondern bleibt großen kommerziellen Anbietern vorbehalten (82) (89).

#### 4.5.2.3 Bestrahlung

Ionisierende Strahlung stellt eine weitere Möglichkeit zur Inaktivierung von Mikroorganismen dar. In vielen Ländern gehört sie zur Standardbehandlung allogener Knochentransplantate (USA, Australien, Russland, Polen). In Deutschland ist ihr Einsatz jedoch verschwindend gering. Während sie 1987 in 2 Kliniken zum Einsatz kam, konnte 1991 nur 1 Haus erfasst werden, in dem sie genutzt wurde. Im Jahr 1999 gab keine Klinik an, ihre Transplantate zu bestrahlen.

Gamma-Strahlen können das Gewebe sehr gut durchdringen, benötigen aber längere Zeit bis zur gewünschten Wirkung. Elektronen-Strahlen wirken sehr schnell, werden jedoch bereits durch dünne Schichten resorbiert. Um eine ausreichende antimikrobielle, v.a. auf Viren bezogene, Wirkung zu erreichen, werden Strahlendosen von mindestens 3 Mrad benötigt.

Ionisierende Strahlung hat jedoch auch Einfluss auf Qualität und biologische Wertigkeit des Knochens. Ab einer Dosis von 2 - 2,5 Mrad kommt es zu Zerstörung von Knochenmatrix und BMP, was zu einer Reduktion der Osteoinduktivität führt.

Des Weiteren wurde in anderen Studien Bildung freier Radikale durch ionisierende Strahlung mit potentiell mutagener Wirkung beschrieben.

Strahlendosen von 2 Mrad oder mehr können nur in speziellen Großanlagen hergestellt werden, was mit einem großem Arbeitsaufwand und finanzieller Belastung verbunden ist. Unter Berücksichtigung des Nutzens im Vergleich zu Kosten und Risiken scheinen physikalische Verfahren gegenüber Bestrahlung im Vorteil zu sein (80) (185) (44) (63) (144) (116) (115) (140) (152) (156) (208).

#### 4.6 Verpackung und Lagerung

Nach erfolgter Sterilisation bzw. Desinfektion müssen die Transplantate korrekt verpackt und unter adäquaten Bedingungen gelagert werden, um die Sterilität und Sicherheit der Knochen zu wahren. Bezüglich der Verpackung schreiben die Richtlinien zum Führen allogener Knochenbanken eine Dreifach-Weichverpackung oder eine Einfach-Hartverpackung vor.

Sicher verpackter Knochen sollte, sofern eine Lagerungsdauer von 10 Tagen überschritten wird, bei einer Temperatur von mindestens -70°C gelagert werden. Unter diesen Bedingungen kann er bis zu einem Zeitraum von 5 Jahren verwendet werden (217).

Bei der Frage nach der Verpackungsform boten sich mehrere Antwortmöglichkeiten und Kombinationen. Folgende Tabelle liefert einen Überblick über die getätigten Angaben.

Art der Behälter	Kliniken	einfach	zweifach	dreifach
Nur Kunststoffbehälter	72	72		
Nur Kunststofftüten	25		10	15
Nur Glas	4			
Kunststoffbehälter + -tüten	22		11	11
Kunststoffbehälter + Glas	1			
Kunststoff- + Stahlbehälter	1			
Kunststofftüten + Glas	4		3	1
Glas + Alu-Folie	1			
Nur Alu- / Metallbehälter	2			

**Tabelle 18: Verpackungsformen**

122 von 132 Kliniken erfüllten die zum Zeitpunkt der Umfrage geltenden Richtlinien bezüglich der Transplantatverpackung indem sie Hartverpackungen oder Dreifach-Weichverpackungen benutzten (92,4%). Lediglich 10 Kliniken (Verwendung einer Zweifach-Weichverpackung) erfüllten die Anforderungen nicht.

Hartverpackungen bieten eine höhere Sicherheit, da sie durch scharfe Kanten des Transplantates nicht beschädigt werden. Darüber hinaus ist das Auftauen in einer Ringer- oder Antibiotika-Lösung einfacher als bei der Verwendung von Plastiktüten. Hartverpackungen wurden in 107 Häusern (81,1 %) eingesetzt.

Die Qualität der Transplantatverpackung hat sich im Vergleich zu den vorhergehenden Umfrageergebnissen deutlich verbessert. Während 1999 92,4% der Knochenbanken in diesem Bereich richtlinienkonform handelten, betrug der Anteil 1991 nur 67,7% und 1987 75,7% (196) (210) (120) (217).

#### 4.6.1 Lagerungstemperatur

1987 lagerten nur ca. 76 % der Kliniken ihre Knochentransplantate bei einer Tiefkühltemperatur von -30°C oder tiefer. Eine Lagerung bei einer Temperatur von -60°C fand lediglich in ca. 40 % der Häuser statt. Im Jahr 1991 wurde die mittlerweile durch die erste Richtlinienveröffentlichung vorgeschriebene Höchsttemperatur von -30°C in 98,4 % der Kliniken und eine günstigere Temperatur von -70°C oder kälter in 30,4 % der Häuser eingehalten. In der Richtliniennovellierung 1996 wurde die Mindesttemperatur zur Dauerlagerung auf -70°C erniedrigt. 1999 hielten 81,6% der Knochenbanken diese Lagerungsbedingungen ein (216) (218).

Es zeigt sich somit im zeitlichen Verlauf eine kontinuierliche Anpassung und Verbesserung der Knochentransplantatlagerung an die Richtlinien und ihre erfolgten Modifikationen.

Verschiedene Studien zeigten, dass zum Erreichen des völligen Stillstandes des proteolytischen Enzymsystems der Zellen in Knochentransplantaten eine Mindesttemperatur von ca. -40°C anstatt -30°C benötigt wird (11) (196) (197). Dadurch kann eine gute biologische und biomechanische Wertigkeit der Transplantate erhalten werden.

#### 4.6.2 Lagerungsdauer

In klinischen Studien fanden Asselmeier und Musculow, dass bei -70°C oder weniger Knochentransplantate bis zu 5 Jahren gelagert werden können. Ergebnisse dieser Studien wurden in den Richtlinien zum Führen allogener Knochenbanken berücksichtigt (216-219).

Was die **durchschnittliche Lagerungsdauer** betrifft, ist eine steigende Tendenz zu erkennen. Waren es 1987 noch 3,04 Monate, so stieg der Wert 1991 auf 4,5 Monate; einen noch größeren Sprung zeigte sich in den Umfrageergebnissen zum Jahr 1999. Hier wurde die durchschnittliche Lagerungsdauer mit 7,03 Monate angegeben.

Bei der Frage nach **maximaler Lagerungszeit** wurden ebenfalls Mittelwerte ermittelt, bei denen eine ähnliche Tendenz auffiel. Die maximale Lagerungszeit betrug 1987 im Schnitt 7,6 Monate; 1991 waren es 8,5 Monate und 1999 stieg der Wert auf 16,99 Monate.

Für diese Tendenzen gibt es 2 Erklärungsmöglichkeiten.

- Das Zeitintervall zur HIV- und Hepatitis-Wiederholungstestung (Quarantänelagerung) wurde von 3 auf 6 Monate verlängert.



- Die zunehmende Verunsicherung durch HIV-Problematik führte zu einer Zurückhaltung bei der Indikationsstellung zur Verwendung allogener Knochentransplantate.

Die Umfrage ergab des Weiteren, dass 1999 in 11 Kliniken die Transplantate bis zu 60 Monaten (5 Jahren) gelagert wurden. Längere Lagerungsdauer wurde nicht angegeben. Diese Häuser hielten sich zwar an die geltenden Richtlinien, dennoch ist aus Studien bekannt, dass Knochentransplantate nach einer Lagerungsdauer von 12 Monaten deutlich an Osteoinduktivität und biomechanischer Belastbarkeit verlieren.

Im Hinblick auf eine künftige Novellierung der Richtlinien zum Führen allogener Knochenbanken sollte auch diese Tatsache Berücksichtigung finden (147) (114) (14) (141) (217).

#### 4.7 Logistik und Organisation

Um einen reibungslosen Ablauf beim Führen einer Knochenbank zu gewährleisten und um das Risiko der Übertragung von Krankheitserreger möglichst gering zu halten, wurden von der Bundesärztekammer entsprechende Richtlinien erstellt. Diese verlangen neben einer ausführlichen Anamnese, klinischen Untersuchung des Spenders auch eine umfangreiche serologische Untersuchung. Nach erfolgter Entnahme ist das Transplantat bakteriologisch zu untersuchen und anschließend steril zu verpacken. Die Sterilität und Sicherheit des Transplantates müssen für einen Zeitraum von bis zu 5 Jahren garantiert sein. Das Transplantat ist einwandfrei zu kennzeichnen. Außerdem ist die Rückverfolgbarkeit zum Spender jederzeit zu gewährleisten.

Alle Arbeitsschritte sowie die Einverständniserklärungen des Spenders zur Transplantatentnahme und serologischen Blutuntersuchung (v.a. HIV-Testung) müssen dokumentiert und aufbewahrt werden, damit eine spätere Identifikation möglich ist (216-219).

Dies ist mit erheblichem logistischem und organisatorischem Aufwand verbunden. Eine Reihe von Kliniken sah sich nicht in der Lage, diesen Anforderungen gerecht zu werden. Die Folge war die Auflösung der betriebenen Knochenbank. In der Umfrage aus dem Jahr 2000 gaben 58 Kliniken an, diese Konsequenz gezogen zu haben. Durch Vergleiche zwischen den Umfragen konnten bis 1987 7 Auflösungen von Knochenbanken ermittelt werden. In der Zeit von 1987 bis 1991 waren es 46 und von 1991 bis 1999 44 Fälle.

Die letzte Erhebung ergab, dass bei 58 erfassten Auflösungen 26mal logistisch-organisatorische Gründe angegeben wurden (4x Logistik, 10x hohe Kosten und 12 hoher Aufwand, wobei Mehrfachnennungen möglich waren).

Jeder einzelne Schritt der Spenderauswahl und der Transplantatbehandlung ist jedoch von enormer Bedeutung, um Risiken von Infektionen, insbesondere HIV und Virushepatitis, zu minimieren und so gering wie möglich zu halten. Vernachlässigung oder Fahrlässigkeit könnten für Empfänger verheerende Konsequenzen haben.

Durch eine exakte Dokumentation kann im Fall einer Infektion die Herkunft des Transplantates zurückverfolgt werden. So ist es möglich, weitere Infektionen zu verhindern.

Sollte eine Klinik nicht in der Lage sein, die geltenden Richtlinien zu befolgen, ist es unter diesen Gesichtspunkten besser, die Knochenbank aufzulösen als die oben genannten Gefahren in Kauf zu nehmen (217).

#### 4.8 Auswirkung der HIV-Problematik und der Richtlinien zum Führen allogener Knochenbanken

##### 4.8.1 Einfluss der HIV-Problematik

Durch die erste nachgewiesene Übertragung von HIV durch ein allogenes Knochentransplantat herrscht bei den Knochenbankbetreibern eine erhebliche Verunsicherung. Ob und in welchem Ausmaß diese Infektionsproblematik im Allgemeinen und die HIV-Problematik im speziellen einen Einfluss auf das Führen der Knochenbank hatte, war ebenfalls Gegenstand der Befragung. Die Häuser hatten die Gelegenheit, in freier Textform darauf zu antworten (wobei Mehrfachnennungen möglich waren). Bei insgesamt 125 Krankenhäusern ergab sich folgende Situation:

- In 50 Kliniken hatte die Infektionsproblematik keinen Einfluss auf den Knochenbankbetrieb.
- In 3 Kliniken wurde der Knochenbankbetrieb an die Richtlinien angepasst, ohne dass darauf genauer eingegangen wurde.
- In 11 Häusern war die Infektions-/HIV-Problematik Grund zur Aufgabe der Knochenbank. In 4 Kliniken wurde die Idee einer Gründung verworfen.
- Verbesserung der Spenderselektion, vor allem der Anamnese war in 11 Häusern die Folge.
- Verbesserung und Erweiterung der Labordiagnostik als Konsequenz der Infektionsproblematik wurde von 26 Kliniken angegeben.

- Die Transplantatbehandlung (Sterilisationsverfahren) wurde in 21 Häusern verbessert.
- Weitere Veränderungen waren allgemein strengere Kontrollen (1 Klinik), sorgfältigere Dokumentation (3 Kliniken) sowie strengere Indikation zu allogener Knochentransplantation, Rückgang der Transplantationsanzahl und Rückgang der Spenderzahl (jeweils 1 Klinik). Genauere Angaben sind aus Kapitel 3.1.7 zu entnehmen.

Diese Antworten zeigen, dass die Auseinandersetzung mit dem Risiko der HIV-Übertragung in zahlreichen Kliniken zu einer Verbesserung der Sicherheitsstandards geführt hat. Aufgrund der Tatsache, dass 80 % der Kliniken sich entschlossen, ihre Knochenbank beizubehalten und die Umsetzung geltender Richtlinien zu verbessern ist ein Indiz für den hohen Bedarf an allogenen Knochentransplantaten. Trotz der insgesamt positiven Entwicklung konnte eine optimale Situation bisher noch nicht erreicht werden.

#### 4.8.2 Einfluss der Richtlinien

Aufgrund der Gefahr der Übertragung von Krankheitserregern verfasste die Bundesärztekammer 1990 erstmals verbindliche Richtlinien zum Führen allogener Knochenbanken. 1996 wurden diese überarbeitet und dem aktuelleren Wissensstand angepasst wobei die Anforderungen an die Transplantatsicherheit durch Ausweitung der anamnestischen und serologischen Untersuchungen sowie Veränderungen der Transplantatlagerung erheblich erhöht wurden (216, 218).

Die Umfrage befasst sich daher auch mit den konkreten Auswirkungen der Richtlinien auf die Knochenbankführung. Hierbei wurde auch nach dem logistisch-organisatorischen Mehraufwand gefragt. Auch in diesem Fall konnte die Frage in freier Textform mit der Möglichkeit von Mehrfachnennungen beantwortet werden, wobei 105 Kliniken davon Gebrauch machten.

- In 49 Kliniken führten die Richtlinien zu keiner Änderung im Knochenbankbetrieb.
- 15 Kliniken gaben an, den Knochenbankbetrieb an die Richtlinien angepasst zu haben, ohne darauf genauer einzugehen.
- In 8 Häusern führten die Richtlinien mit ihren Konsequenzen zur Aufgabe der Knochenbank.

- Die Spenderselektion (Anamnese und Aufklärung) wurde in 11 Häusern verbessert.
- In 13 Kliniken wurde die Labordiagnostik verbessert und / oder erweitert.
- Verbesserung der Transplantatbehandlung (Einsatz validierter Desinfektionsverfahren) und adäquate Lagerungstemperatur fand in 16 Häusern statt.
- Als weitere Veränderungen konnten allgemein strengere Kontrollen (1 Klinik), sorgfältigere Dokumentation (2 Kliniken) sowie verzögerte Rückmeldung wegen der HIV-Wiederholungstestung (1 Klinik) beobachtet werden.

Genauere Angaben sind auch hierbei aus Kapitel 3.1.7 zu entnehmen.

Die Richtlinien zum Führen allogener Knochenbanken mit Zunahme logistischer und organisatorischer Probleme als Folge führten in 53,3 % der Fälle zu Veränderungen im Knochenbankbetrieb. Der Anteil 46,7 % der Kliniken, in denen sich keine Änderungen durch die Richtlinien ergaben ließ sich auch hierbei schwer interpretieren, da es unklar war, ob es an ohnehin guter Umsetzung oder an fehlender Beachtung der Vorschriften lag. Nimmt man diese Gruppe aus der Wertung, bleiben 56 Häuser, in denen die Richtlinien eine Veränderung im Knochenbankbetrieb bewirkten.

## 4.9 Schlussfolgerungen und Vorschläge

Knochentransplantationen und Knochenbanking sind seit langer Zeit etablierte Verfahren in der rekonstruktiven Knochenchirurgie. In den vierziger Jahren des 20. Jahrhunderts wurde der Grundstein für die heutigen allogenen Knochenbanken gelegt, welche inzwischen weltweit zum Standard im klinischen Alltag gehören (30) (43).

Als 1988 bekannt wurde, dass eine allogene Knochentransplantation zur Infektion mit HIV geführt hatte, entstand eine große Unsicherheit und extreme Zurückhaltung als Konsequenz. Durch die Veröffentlichung der Richtlinien zum Führen allogener Knochenbanken im Jahr 1990 wurde zum ersten Mal der Knochenbankbetrieb in Deutschland rechtlich geregelt und 1996 neu überarbeitet (216) (218) (48).

### Entwicklungstendenz und aktuelle Situation

Im Hinblick auf die Infektionsproblematik und Umsetzung geltender Richtlinien wurden in den Jahren 1988, 1992 und 2000 gezielte Umfragen zur Erhebung der Situation in deutschen Knochenbanken in dem jeweils vorigen Jahr durchgeführt. Wie aus den erhobenen, beschriebenen und diskutierten Daten hervorgeht, ist eine deutliche

Verbesserung bezüglich der Umsetzung der Richtlinien festzustellen. Die aktuelle Gesamtsituation muss jedoch weiterhin als nicht befriedigend bezeichnet werden. Wie es aus Kapitel 3.1.7.3 zu entnehmen war, wurden die Richtlinien zum Führen allogener Knochenbanken von einigen Kliniken als aufwendig bis unpraktikabel bezeichnet. Andere hielten Labordiagnostik, insbesondere HIV-Wiederholungstestung, für schwer durchzuführen bis unsinnig. Bezüglich der Transplantatbehandlung gab es Unklarheiten betreffend Notwendigkeit von Sterilisierungsverfahren und der richtigen Lagerungstemperatur. Die daraus resultierende Unsicherheit stellt ein enormes Risiko für die Gesundheit der Patienten dar.

### Probleme und deren Lösungskonzepte für die Zukunft

Das Problem der Unsicherheit in der Knochenbankpraxis verlangt nach adäquater Lösung. Um die Ursachen zu beseitigen, sind regelmäßige und verbindliche Schulungen der verantwortlichen Knochenbankleiter sinnvoll. Dabei sind die Anforderungen an dieses Aufgabengebiet exakt zu definieren. Durch die Anwendung moderner Qualitätssicherungssysteme kann die Sicherheit von Knochenbanken erheblich gesteigert werden.

### Regulierung und Kontrolle

Eine regelmäßige Überprüfung der geltenden Vorschriften durch die zuständigen Überwachungsbehörden (Regierungspräsidien) wäre ein essentieller Bestandteil der Problemlösungen für die Zukunft. Diese Kontrollen sind in der neueren Fassung des Gesetzesentwurfs der Bundesregierung zur Umsetzung der EU-Richtlinien als zweijährliche Inspektionen vorgesehen (68).

### Regelmäßige Novellierung der Richtlinien zum Führen allogener Knochenbanken

Aufgrund gewonnener Erkenntnisse scheint eine erneute Novellierung der geltenden Richtlinien, wie bereits 2001 geschehen, sinnvoll. Im Hinblick auf die Kontaminations-/Infektionsproblematik sowie logistisch-organisatorische Schwierigkeiten bei Wiederholungstestung wäre Aufnahme eines validierten Sterilisationsverfahrens in die Richtlinien als obligaten Arbeitsschritt in der Transplantatbehandlung von großem Vorteil.

## Regionale Knochenbank bzw. Angliederung an Blutbanken

Die erschwerte Führung klinikinterner Knochenbanken basiert auf wirtschaftlich-finanzieller Problematik bedingt durch Budgetierung sowie auf großem Arbeitsaufwand bedingt durch hohe Anforderungen durch die Richtlinien und Personalknappheit als Hauptursachen.

Als mögliche Lösung kommt entweder die Gründung „Regionaler Knochenbanken“, die mehrere Kliniken in der Umgebung versorgen könnten, oder durch Angliederung von bestehenden Banken an Blutbanken, die aufgrund bereits vorhandener Technologie, Logistik und Personal sehr gut dafür geeignet erscheinen.

Ein weiterer Vorteil solcher Maßnahmen wäre Vereinheitlichung der Knochenbankführung. Derartige Lösungskonzepte würden aber eine Neuregelung der rechtlich-administrativen Zuständigkeit voraussetzen.

## EU-Richtlinie als Lösungsansatz bestehender Probleme

Die oben genannten Probleme sowie deren mögliche Lösungsansätze wurden weitestgehend durch die EU-Richtlinie geregelt (68).

Komplexe Kontrollmechanismen, validierte Verfahren zur Transplantatentnahme, -testung, -behandlung und -lagerung nach dem neuesten Stand der Wissenschaft und Technik sowie aufwendige Logistik mit Dokumentation, Kennzeichnung und Archivierung aller Daten bieten eine solide Grundlage für korrekten und reibungslosen Ablauf und Qualitätssicherung des Knochenbankings.

Auf der anderen Seite ist dies mit großem finanziellen und logistisch-organisatorischen Aufwand verbunden, den kleinere Knochenbanken nicht bewältigen können.

Schließung solcher Einrichtungen wäre die logische Konsequenz, da Nichteinhaltung auch ohne Zwischenfälle mit Sanktionen verbunden wäre. Derartiges Vorgehen scheint jedoch unabdingbar, da hohe Sicherheit und Qualitätsmanagement zur Vermeidung unerwünschter Zwischenfälle und Reaktionen der Schlüssel zum Erfolg einer Knochenbank und zum Schutz von Spender und Empfänger ist. Gründung größerer regionaler Knochenbanken mit entsprechenden finanziellen, organisatorischen und personellen Mitteln wäre hierbei ein Schritt in die richtige Richtung.

## Alternativen zu allogenen Knochentransplantationen

Im Hinblick auf die Gefahr der Übertragung von Krankheitserreger wird ständig nach Alternativen zu allogenen Knochentransplantation gesucht.

**Autogene** Transplantate sind, wie in Kapitel 4.2.1.1 beschrieben, biologisch am wertvollsten und werden am häufigsten eingesetzt. Ihre begrenzte Verfügbarkeit sowie mögliche Risiken durch den Explantationseingriff zeigen auch dieser Methode ihre Grenzen auf.

**Synthetische Ersatzstoffe** sind, wie es aus Kapitel 4.2.1.4 zu entnehmen ist, praktisch unbegrenzt verfügbar, und bergen kein Infektionsrisiko. Durch Zusatz von synthetisch hergestellten Wachstumsfaktoren wurde versucht, osteoinduktive Wirkung zu erzielen. Das gelang jedoch lediglich bei jungen Menschen biologisch hochqualitativem Knochengewebe. Diese war bisher jedoch mit der autogener und allogener Transplantate nicht zu vergleichen. Für die Praxis ist also nur die Osteokonduktion synthetischer Ersatzstoffe von Relevanz.

Hinsichtlich großer und somit praktisch freier Verfügbarkeit bei gleichzeitiger guter bis sehr guter biologischer Qualität der Transplantate gibt es trotz intensiver Forschung noch keine Alternative zu allogenen Knochentransplantationen.

Das Knochenbanking bleibt also weiterhin fester Bestandteil des klinischen Alltages. Aus diesem Grund ist und bleibt es sehr wichtig, durch strenge Regelung einen möglichst optimalen Ablauf im Knochenbankbetrieb zu gewährleisten und durch Anpassung der Vorschriften an den aktuellen Wissensstand beizubehalten.

## 5 Zusammenfassung

### Einleitung:

Die Verwendung allogener Femurkopftransplantate stellt seit längerer Zeit ein etabliertes Verfahren zur operativen Therapie bei der Versorgung von Defekten am Skelettsystem dar. Als Alternative zum autologen Knochenersatz bietet der allogene Knochen den Vorteil, nahezu in beliebiger Menge verfügbar zu sein. Dabei besitzt er ein ähnliches biologisches Verhalten wie das körpereigene Knochentransplantat. Nachteilig ist jedoch die Gefahr der Übertragung diverser Krankheitserreger. Um allogene Knochentransplantate biologisch hochwertig und infektiologisch unbedenklich zur Verfügung zu stellen, existieren an zahlreichen klinischen Einrichtungen eigene Knochen- bzw. Gewebebanken. Die Arbeitsabläufe innerhalb dieser Gewebebanken werden derzeit durch die Richtlinien zum Führen einer Knochenbank (BÄK) geregelt. Ziel der hier vorgestellten Umfrage war die Erfassung der Anzahl solcher Einrichtungen an deutschen chirurgischen Kliniken sowie die präzise Ermittlung der unterschiedlichen Arbeitsabläufe bei der Gewinnung, Verarbeitung, Lagerung und Verwendung allogener Knochentransplantate.

### Material und Methode:

Die postalische Erhebung mittels eines mehrseitigen Fragebogens wurde auf Aufforderung des Arbeitskreises Knochentransplantation der DGOC im Jahre 2000 bundesweit durchgeführt. Die gewonnenen Daten wurden elektronisch ausgewertet und mit Umfrageergebnissen aus gleichartigen, früheren Erhebungen verglichen. Hierdurch kann eine Entwicklungstendenz deutscher chirurgischer Knochenbanken in den letzten 15 Jahren wiedergegeben werden sowie der Einfluss der Richtlinien zum Führen einer Knochenbank der Bundesärztekammer auf die Arbeitstätigkeit im klinischen Alltag ermittelt werden.

### Ergebnisse:

**Spenderauswahl** - Durch ausführliche Anamnese, sorgfältige klinische Untersuchung und laborchemische Testung erfolgt der erste Schritt zur Risikoreduzierung. Der Vergleich der Studien im Hinblick auf die HIV- und Hepatitis-Diagnostik ergab eine eindeutig positive Entwicklung bei der Spenderauswahl. Die HIV und Hepatitisserologie wurde 1999 nahezu von allen Knochenbanken routinemäßig durchgeführt während 1987 noch zahlreiche Institutionen auf diese Testung verzichteten. Eine Vergleichsübersicht erlaubt somit den Schluss, dass die Veröffentlichung der Richtlinien zum Führen allogener Knochenbanken sowie deren Novellierung zu einer Verbesserung der Spenderauswahl führte.



**Transplantatuntersuchung** - Bei Entnahme werden bakteriologische Abstriche als weiterer Schritt im Knochenbanking durchgeführt. Während 1987 nur ca. 79% eine derartige Untersuchung vornahmen, stieg der Prozentsatz 1999 auf ca. 91 %. Auch hier kann eine deutliche Verbesserung hinsichtlich der Einhaltung geltender Vorschriften verzeichnet werden.

**Transplantatbehandlung:** Die sekundäre Sterilisation/Desinfektion spielt eine wichtige Rolle im Sicherheitskonzept der Knochenbanken. Das derzeit am häufigsten verwendete Verfahren zur Keimabreicherung ist die Thermodesinfektion bei 80°C. Dieses temperaturabhängige, validierte Desinfektionsverfahren führt zur Inaktivierung viraler und bakterieller Erreger bei Erhaltung der biologischen Potenz der Transplantate. Auch diese Entwicklung kann somit als Folge der Richtlinien zum Führen allogener Knochenbanken sowie der Infektionsproblematik interpretiert werden, welche eine Zunahme des Einsatzes von Sterilisationsverfahren nach sich zogen.

**Konservierung und Lagerung der Transplantate:** - Nach dem heutigen Stand der Wissenschaft können Transplantate bei einer Lagerungstemperatur von -80°C bis zu 5 Jahren aufbewahrt werden, ohne an ihrer biologischen Wertigkeit zu verlieren. Auch hier konnte eine deutliche positive Tendenz bei der Anwendung korrekter Lagerungstemperaturen beobachtet werden.

### **Diskussion:**

Die Ergebnisse der Umfrage und deren Vergleich mit Resultaten vorangegangener Erhebungen zeigen eine stetige Verbesserung der Arbeitsabläufe innerhalb der deutschen Knochenbanken. Dennoch werden sicherheitsrelevante Auflagen bislang teilweise nur unzureichend erfüllt. Durch den teilweise noch sorglosen Umgang mit Fremdtransplantaten ergibt sich ein ernstzunehmendes Risiko für die transplantatempfangenden Patienten. Hieraus leiten sich direkte Forderungen für das zukünftige Betreiben allogener Knochenbanken ab:

- Durch erhöhte Fort- und Weiterbildungsanstrengungen der orthopädisch/chirurgischen Fachgesellschaften in Form von Schulungen, Seminaren und Kongressen sollten die Betreiber von Gewebebanken stärker für die Risiken des Knochenbanking sensibilisiert werden.
- Durch die Einrichtung von Kontrollen durch übergeordnete Instanzen sollte die Einhaltung der Richtlinien der Bundesärztekammer sowie des neuen Gewebegesetzes regelmäßig überprüft werden.
- Bei dem steigenden Bedarf an allogenen Knochentransplantaten sollten größere "Regionale Knochenbanken" aufgebaut werden, um kleinere, nicht knochenbankführende Einrichtungen zu versorgen.

## 5 Summary

### **Introduction:**

The use of allogenic femurheadtransplantants provides an established method for surgical treatment of defections on the skeletal system. As alternative to the autologous bone-replacement the allogenic bone has the advantage of being available in almost any amount. At the same time it possesses similar biological characters as the autologous bone transplant. However, the disadvantage lies in the risk of transmitting various germs. In order to offer biologically highly valuable and non-infectious allogenic bone transplants there are allogenic bone- and tissue banks at numerous clinical facilities. The working procedures in these banks are regulated by the National Medical Chamber (Bundesärztekammer, BÄK).

The purpose of this survey was to evaluate the amount of such institutions at German surgical hospitals and to precisely investigate the different working procedures concerning processing, storing and usage of allogenic bone transplants.

### **Material and methods:**

The enquiry by mail using a multi-page questionnaire was done nationwide in the year 2000 at the request of the Department of Bone Transplantation of the DGOC. The acquired data were evaluated and compared to the results of former similar surveys. Through this the development tendency of German surgical bone banks in the last 15 years could be reproduced and the impact of the guidelines of the BÄK on running a bone bank in the daily practice could be investigated.

### **Results:**

**Selection of the donor** – The first step in the risk-reduction is carried out through using detailed anamnesis, careful clinical examinations and laboratory tests. The comparison of studies concerning the diagnosis of HIV and hepatitis leads to a clear positive development in the selection of the donor. In 1999 the HIV and hepatitis serology was routinely carried out in all bone banks whilst in 1987 many institutions did not carry out these tests. By using a comparison table it is shown that the publishing of the guidelines on running an allogenic bone bank and their amendment has led to an improvement in the selection of the donor.

**Examination of the transplant** – At the time the transplant is obtained, a number of bacteriological smear tests are carried out in the bone bank as further steps. Whilst in 1987 only about 79 % such examinations were carried out, the number was raised to about 91 % in 1999. Also in this aspect a clear improvement in observance of the current regulations can be seen.

**Treatment of the transplant** – The secondary sterilisation/disinfection plays an important role in the security concept of the bone banks. At the moment the most commonly used method for germ-deterging is the thermodesinfection at a temperature of 80°C. This temperature related and validated method leads to inactivation of viral and bacterial germs, at the same time preserving the biological potential of the transplant. This development is also attributed to the guidelines for allogenic bone banks and to the interpretation of the infection problem which have led to an increase in the use of sterilisation methods.

**Conservation and storage of the transplant** – According to actual scientific knowledge transplants can be stored at a temperature of -80°C up to a period of 5 years, without losing their biological values. Here also, there has been a clear positive development in the use of correct storage temperature.

### **Discussion:**

The results of the survey show, in comparison to past evaluations, a steady improvement in the working procedures of German bone banks. Nevertheless, security relevant conditions are only partly fulfilled. Due to the careless handling of allogenic transplants there is a serious risk for the transplant receiving patients. Hence the following demands are made of future conduct of allogenic bone banks:

- By intensifying further educational programmes by the orthopaedic/surgical societies in the form of teachings, seminars and congresses, the operators of tissue banks should be more sensitized to the risks of bone banking
- Setting up inspectors of higher status who regularly check that the BÄK guidelines are followed and the new law on tissue utilization is observed.
- With the rising need for allogenic bone transplants, regional bone banks should be set up so that the small non bone banking institutions are provided for.

## 6 Literatur

1. Hepatitis C virus transmission from an antibody-negative organ and tissue donor--United States, 2000-2002.  
MMWR Morb Mortal Wkly Rep 52:273-4, 276;  
2003.
2. Leads from the MMWR. Transmission of HIV through bone transplantation: case report and public health recommendations.  
Jama 260:2487-8;  
1988.
3. Actis, A. B., Obwegeser, J. A., and Bertolotto, P.  
Effects of enzymatic treatments on the biomechanical properties of screws made of bone.  
J Biomater Appl 17:207-19;  
2003.
4. Aho, A. J., Eskola, J., Ekfors, T., Manner, I., Kouri, T., and Hollmen, T.  
Immune responses and clinical outcome of massive human osteoarticular allografts. Clin Orthop:196-206;  
1998.
5. Allogo, J. J., Fischer, L. P., Gonon, G. P., Minchella, P., Fessy, M. H., Clermont, N., and Morin, A.  
Analysis of restraint of the femur head. Experimental study of allograft of cold bone and autoclaved bone to kill the HIV virus.  
Bull Assoc Anat (Nancy) 79:11-3;  
1995.
6. American Association of Tissue Banks. Standards for Tissue Banking.,  
AATB. Virginia;  
1998.
7. Amillo S., C. J., Laclériga A  
Treatment of Infected Allograft. New Trends in Bone Grafting;  
University of Tempere; Symposium 3/91:237-244 (1991);  
1991.
8. Arizono, T., Iwamoto, Y., Okuyama, K., and Sugioka, Y.  
Ethylene oxide sterilization of bone grafts. Residual gas concentration and fibroblast toxicity.  
Acta Orthop Scand 65:640-2;  
1994.
9. Aro, H. T., and Aho, A. J.  
Clinical use of bone allografts.  
Ann Med 25:403-12;  
1993.
10. Asada, N., Tsuchiya, H., Kitaoka, K., Mori, Y., and Tomita, K.  
Massive autoclaved allografts and autografts for limb salvage surgery. A 1-8 year follow-up of 23 patients.  
Acta Orthop Scand 68:392-5;  
1997.
11. Ascherl, R., Morgalla, M., Geissdorfer, K., Schmeller, M. L., Langhammer, H., Lechner, F., and Blumel, G.  
Experimental studies and clinical aspects of cold-preserved allogenic spongiosa.  
Orthopade 15:22-9;  
1986.
12. Aspenberg, P.  
Bank bone, infections and HIV.  
Acta Orthop Scand 69:557-8;  
1998.
13. Aspenberg, P., and Lindqvist, S. B.  
Ethylene oxide and bone induction. Controversy remains.  
Acta Orthop Scand 69:173-6;  
1998.

14. Asselmeier, M. A., Caspari, R. B., and Bottenfield, S.  
A review of allograft processing and sterilization techniques and their role in transmission of the human immunodeficiency virus.  
Am J Sports Med 21:170-5;  
1993.
15. Axhausen, G.  
Die pathologisch-anatomischen Grundlagen der Lehre von der freien Knochentransplantation beim Menschen und Tier.  
Med Klin 2:23;  
1908.
16. Axhausen, G.  
Histologische Untersuchungen bei Knochentransplantationen am Menschen.  
Dtsch Z Chirg 91:388;  
1907.
17. Axhausen, W.  
Biologische Grundlagen der freien Knochentransplantation.  
Zbl Chir 77:435-442;  
1954.
18. Axhausen, W.  
Die Knochenregeneration, ein zweiphasiges Geschehen.  
Zbl Chir 77:435;  
1952.
19. Axhausen, W.  
Experimentelle Untersuchungen zur Theorie der "induzierten" Knochenneubildung (Levander).  
Langenbecks Arch Chir 266:381-398;  
1950.
20. Barth, A.  
Über histologische Befunde nach Knochentransplantationen.  
Arch Klin Chir 46:409;  
1893.
21. Bauer, T. W., and Muschler, G. F.  
Bone graft materials. An overview of the basic science.  
Clin Orthop:10-27;  
2000.
22. Bettin, D., Dethloff, M., Polster, J., Steinbeck, J., and Fiedler, R.  
HIV-screening in bone transplantation.  
Unfallchirurg 96:636-40;  
1993.
23. Bettin, D., Dethloff, M., Steinbeck, J., and Polster, J.  
Organization of a bone and tissue bank.  
Z Orthop Ihre Grenzgeb 132:453-8;  
1994.
24. Betz, R. R.  
Limitations of autograft and allograft: new synthetic solutions.  
Orthopedics 25:s561-70;  
2002.
25. BGA  
Bericht des AIDS-Zentrums des Bundesgesundheitsamtes über aktuelle epidemiologische Daten.  
AIFO 9:47-56;  
1994.
26. BGA  
Empfehlungen des Bundesgesundheitsamtes 29 Nr.1.  
BGBL 359;  
1986.
27. BGBl  
Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen (Transplantationsgesetz - TPG). BGBl. I S. 2631;  
1997.

28. Bick, E.  
Source Book of Orthopaedics.  
New York. Hafner, p.243;  
1968.
29. Block, J. E., and Poser, J.  
Does xenogeneic demineralized bone matrix have clinical utility as a bone graft substitute?  
Med Hypotheses 45:27-32;  
1995.
30. Boer de H  
Early research on bone transplantation. In: M. Aebi, Regazzoni, P., (ed.),  
Bone transplantation., pp. 7-19. Springer-Verlag: Springer-Verlag;  
1989.
31. Böhm, P., Stihler, J.,  
Intraosseus temperature during autoclaving.  
J Bone Joint Surg Br 77:649;  
1995.
32. Bonanad Boix, S., Mirabet Lis, V., Marti Martinez, V., Planelles Silvestre, D., Soler Garcia, A.,  
and Miguel Garcia, A.  
Incidence of hepatitis C infection among donors of femur heads to the tissue bank.  
Rev Esp Salud Publica 72:267-71;  
1998.
33. Borner, M.  
Experimental principles and clinical experiences in the use of allogeneic spongiosa.  
Aktuelle Traumatol 15:210-8;  
1985.
34. Bos, G. D., Goldberg, V. M., Zika, J. M., Heiple, K. G., and Powell, A. E.  
Immune Response of Rats to Frozen Bone Allografts.  
J Bone Joint Surg Am 65:239-246;  
1983.
35. Bostrom, M. P., Asnis, P.  
Transforming growth factor beta in fracture repair.  
Clin Orthop 355 [Suppl]: S124-S131;  
1998.
36. Bucholz, R. W.  
Nonallograft osteoconductive bone graft substitutes.  
Clin Orthop:44-52;  
2002.
37. Bucholz, R. W., Carlton, A., and Holmes, R. E.  
Hydroxyapatite and tricalcium phosphate bone graft substitutes.  
Orthop Clin North Am 18:323-34;  
1987.
38. Buck, B. E., and Malinin, T. I.  
Human bone and tissue allografts. Preparation and safety.  
Clin Orthop:8-17;  
1994.
39. Bundesrepublik Deutschland  
*Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz).*  
BGBL, 2002. IS 3586.;  
2002.
40. Burwell, R. G.  
Studies in the transplantation of bone. 8. Treated composite homograft-autografts of cancellous bone: an analysis of inductive mechanisms in bone transplantation.  
J Bone Joint Surg Br 48:532-66;  
1966.
41. Busch, M. P., Lee, L. L., Satten, G. A., Henrard, D. R., Farzadegan, H., Nelson, K. E., Read, S.,  
Dodd, R. Y., and Petersen, L. R.  
Time course of detection of viral and serologic markers preceding human immunodeficiency virus type 1 seroconversion; implications for screening of blood and tissue donors.  
Transfusion 35:91-97;  
1995.

42. Busch, M. P., and Satten, G. A.  
Timecourse of viremia and antibody seroconversion following human immunodeficiency virus exposure.  
Am J Med 102:117-124;  
1997.
43. Bush, L. F.  
The use of homogenous bone grafts. A preliminary report on the bone bank.  
J Bone Joint Surg Am 29:620-628;  
1947.
44. Campbell, D. G., and Li, P.  
Sterilization of HIV with irradiation: relevance to infected bone allografts.  
Aust N Z J Surg 69:517-21;  
1999.
45. Campbell, D. G., and Oakeshott, R. D.  
Bone allograft banking in South Australia.  
Aust N Z J Surg 65:865-9;  
1995.
46. Canadell, J., and Cornejo, F.  
The bone bank of the University Clinic in Navarra.  
Rev Med Univ Navarra 31:239-46;  
1987.
47. Carlson, E. R., Marx, R. E., and Buck, B. E.  
The potential for HIV transmission through allogeneic bone. A review of risks and safety.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 80:17-23;  
1995.
48. CDC  
Transmission of HIV through bone transplantation: case report and public health recommendations. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 37:597-9;  
1988.
49. CDC  
*Update: Allograft-Associated Bacterial Infections.*  
MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2002. 51(10): p. 207-210.;  
2002.
50. Chiewslip P, I. P., Poonkasem A, Khamenkhethkran M, Stabunswadigan S  
Risk of transmission of HIV by seronegative blood.  
Lancet II.418-421;  
1991.
51. Cloward, R. B.  
Gas-sterilized cadaver bone grafts for spinal fusion operations. A simplified bone bank.  
Spine 5:4-10;  
1980.
52. Cornell, C. N. a. J. M. L.  
*Current understanding of osteoconduction in bone regeneration.*  
Clin Orthop, 1998(355 Suppl): p. S267-73.;  
1998.
53. Costantino, P. D., and Friedman, C. D.  
Synthetic bone graft substitutes.  
Otolaryngol Clin North Am 27:1037-74;  
1994.
54. Curtis, B.  
Cases of bone implantation and transplantation for cyst of tibia, osteomyelitic cavities and ununited fractures.  
Am J Med Sci 106:30-49 (1993);  
1993.
55. Czitrom, A. A., Gross, A. E., Langer, F., and Sim, F. H.  
Bone banks and allografts in community practice.  
Instr Course Lect 37:13-24;  
1988.

56. Dai, K. R., Xu, X. L., Tang, T. T., Zhu, Z. A., Yu, C. F., Xu, M., Zhu, L. L., Hao, Y. Q., and Lou, J. R. BMP-2 gene modified tissue-engineered bone repairing segmental tibial bone defects in goats. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 83:1345-9; 2003.
57. Deijkers, R. L., Vehmeyer, S. B., Veen, M. R., Persijn, G. G., and Bloem, R. M. 5-year experience with a central bone bank. *Ned Tijdschr Geneesk* 139:622-6; 1995.
58. DeLacure, M. Physiology of bone healing and bone grafts. *Otolaryng. Clin North Am* 27(5):859-874; 1994.
59. Delecrin, J., Takahashi, S., Gouin, F., and Passuti, N. A synthetic porous ceramic as a bone graft substitute in the surgical management of scoliosis: a prospective, randomized study. *Spine* 25:563-9; 2000.
60. Doherty, M. J., Mollan, R. A., and Wilson, D. J. Effect of ethylene oxide sterilization on human demineralized bone. *Biomaterials* 14:994-8; 1993.
61. Dormont, D. How to limit the spread of Creutzfeldt-Jakob disease. *Infect Control Hosp Epidemiol* 17:521-8; 1996.
62. Drenhaus, U., M. Imhoff, and H. Tassler *Über lagerungsbedingte Veränderungen autologer Spongiosa.* *Unfallchirurg*, 1988. 91: p. 165-173.; 1988.
63. Dziedzic-Goclawska, A., Ostrowski, K., Stachowicz, W., Michalik, J., and Grzesik, W. Effect of radiation sterilization on the osteoinductive properties and the rate of remodeling of bone implants preserved by lyophilization and deep-freezing. *Clin Orthop*:30-7; 1991.
64. Eastlund, T. Infectious disease transmission through cell, tissue, and organ transplantation: reducing the risk through donor selection. *Cell Transplant* 4:455-77; 1995.
65. Egyedi, P., and van Palenstein Helderman, W. H. Sterilization of infected bone by lyophilization and rehydration with antibiotic solutions. *J Maxillofac Surg* 4:65-6; 1976.
66. Ehara, S., Nishida, J., Shiraishi, H., and Tamakawa, Y. Pasteurized intercalary autogenous bone graft: radiographic and scintigraphic features. *Skeletal Radiol* 29:335-9; 2000.
67. Ekelund, A., Brosjö, O., Nilson, O.S. Experimental Induction of Heterotopic Bone. *Clin. Orthop*. 263: 102-112.; 1991.
68. Europäisches Parlament und Rat Richtlinie 2004/23/EG zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für Spende, Testung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen. 31.03.2004. 2004.
69. Evanoff, J. Sterilizing and preserving human bone. *Aorn J* 37:972-3, 976-80; 1983.



70. Fages, J., Poirier, B., Barbier, Y., Frayssinet, P., Joffret, M. L., Majewski, W., Bonel, G., and Larzul, D. Viral inactivation of human bone tissue using supercritical fluid extraction. *Asaio J* 44:289-93; 1998.
71. Farrington, M., Matthews, I., Foreman, J., and Caffrey, E. Bone graft contamination from a water de-ionizer during processing in a bone bank. *J Hosp Infect* 32:61-4; 1996.
72. Frankfurter Allgemeine Spenderorgane aus Mainz mit Tollwut infiziert. *Frankfurter Allgemeine*, 16. Februar 2005; 2005.
73. Frantz, H. C., F.C. Reynolds, and P.R. Lipscomb *The american academy of orthopaedic surgeons: report of the committee to study the preservation of bone.* *J Bone Joint Surg Am*, 1953. **35**: p. 774-776.; 1953.
74. Fressy, P. Role of the ABO system in transplants and grafts. *Rev Fr Transfus Hemobiol* 35:363-77; 1992.
75. Friedenstein, A. Y. Determined and inducible osteogenetic precursor cells. *Hard Tissue Growth, Repair and Mineralization. CIBA Foundation, Symp. 2., Elsevier, New York* p. 196.; 1973.
76. Friedlaender, G. E., and Mankin, H. J. Transplantation of osteochondral allografts. *Annu Rev Med* 35:311-24; 1984.
77. Gajdusek DC, G. C., Asher DM, Brown P, Diwan A, Hoffmann P, Nemo G, Rohwer R, White L Precautions in medical care of, and handling materials from, patients with transmissible virus dementia (Creutzfeldt-Jacob disease). *N Engl J Med* 29: 1253-1258; 1977.
78. Galois, L., Mainard, D., Cohen, P., Pfeffer, F., Traversari, R., and Delagoutte, J. P. Filling of bone defects with tricalcium phosphate beta in traumatology. *Ann Chir* 125:972-81; 2000.
79. Galois, L., Mainard, D., and Delagoutte, J. P. Beta-tricalcium phosphate ceramic as a bone substitute in orthopaedic surgery. *Int Orthop* 26:109-15; 2002.
80. Godette, G. A., Kopta, J. A., and Egle, D. M. Biomechanical effects of gamma irradiation on fresh frozen allografts in vivo. *Orthopedics* 19:649-53; 1996.
81. Gollwitzer, M. Homologous transplantation of spongiosa. Evaluation following 2 1/2 years. *Aktuelle Traumatol* 16:153-7; 1986.
82. Gorschewsky, O., Browa, A., Vogel, U., and Stauffer, E. Clinico-histologic comparison of allogenic and autologous bone-tendon-bone using one-third of the patellar tendon in reconstruction of the anterior cruciate ligament. *Unfallchirurg* 105:703-14; 2002.
83. Goulet, J. A., et al *Autogenous iliac crest bone graft. Complications and functional assessment.* *Clin Orthop*, 1997(339): p. 76-81.; 1997.

84. Goulet, J. A., Senunas, L. E., DeSilva, G. L., and Greenfield, M. L.  
Autogenous iliac crest bone graft. Complications and functional assessment.  
Clin Orthop:76-81;  
1997.
85. Hahn H, F. D., Klein P  
Medizinische Mikrobiologie.  
1991.
86. Heckman, J. D., Ehler, W., Brooks, B. P., Aufdemorte, T. B., Lohmann, C. H., Morgan, T., and Boyan, B. D.  
Bone morphogenetic protein but not transforming growth factor-beta enhances bone formation in canine diaphyseal nonunions implanted with a biodegradable composite polymer.  
J Bone Joint Surg Am 81:1717-29;  
1999.
87. Heine, B.  
Über die Wiedererzeugung neuer Knochenmassen und Bildung neuer Knochen.  
J Chir Augenheilk 24:513;  
1836.
88. Hernigou, P., Marinello, G., and Dormont, D.  
Influence of irradiation on the risk of HIV virus transmission by bone allograft.  
Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot 84:493-500;  
1998.
89. Hofmann, A., Hofmann, C., and Gotzen, L.  
Effect of various bone disinfection and sterilization methods on osteoblast function. A comparative in vitro study.  
Unfallchirurg 103:380-8;  
2000.
90. Hofmann, C., von Garrel, T., and Gotzen, L.  
Bone bank management using a thermal disinfection system (Lobator SD-1). A critical analysis.  
Unfallchirurg 99:498-508;  
1996.
91. Hofmann, G. O., Falk, C., and Wangemann, T.  
Immunological transformations in the recipient of grafted allogeneic human bone.  
Arch Orthop Trauma Surg 116:143-50;  
1997.
92. Howard, W.  
Bone banking.  
Aust Nurs J 6:suppl 1-3;  
1999.
93. Hudson, M. C., Ramp, W. K., and Frankenburg, K. P.  
Staphylococcus aureus adhesion to bone matrix and bone-associated biomaterials.  
FEMS Microbiol Lett 173:279-84;  
1999.
94. Husted, H., and Kramhoft, M. U.  
Microbiology of femoral head grafts in bone banks.  
Ugeskr Laeger 158:6260-2;  
1996.
95. Hyatt, G. W.  
*Fundamentals in the use and preservation of homogenous bone.*  
US Armed Forces Medical J, 1950. 1: p. 841-852.;  
1950.
96. Hyc, A., Malejczyk, J., Osiecka, A., and Moskalewski, S.  
Immunological response against allogeneic chondrocytes transplanted into joint surface defects in rats. Cell Transplant 6:119-24;  
1997.
97. Illgner, A.  
Organisation der Knochenbank.  
Hefte d. Unfallheilkunde 185: 305-311;  
1987.

98. Inclan, A.  
The use of preserved bone graft in orthopaedic surgery.  
*J Bone Joint Surg Am.* 24: p. 81.;  
1942.
99. Ivory, J. P., and Thomas, I. H.  
Audit of a bone bank.  
*J Bone Joint Surg Br* 75:355-7;  
1993.
100. Iwamoto, Y., Sugioka, Y., Chuman, H., Masuda, S., Hotokebuchi, T., Kawai, S., and Yamamoto, M. Nationwide survey of bone grafting performed from 1980 through 1989 in Japan.  
*Clin Orthop*:292-7;  
1997.
101. Janecek, M., Kosinka, E., and Horn, V.  
Lengthening of the femur with a homologous cortical bone ring.  
*Beitr Orthop Traumatol* 14:590-2;  
1967.
102. Janovec, M., Petrzilova, J., and Navratil, P.  
Evaluation of the immunologic response in various types of bone grafts using lymphocytic nucleoli activity.  
*Acta Chir Orthop Traumatol Cech* 56:234-9;  
1989.
103. Jerosch, J., Castro, W. H., Granrath, M., and Rosin, H.  
Bone banks in the FRG. Results of a survey.  
*Unfallchirurg* 93:334-8;  
1990.
104. Jerosch, J., Granrath, M., Claßen, H., and Halm, H.  
Effects of various rehydration periods on the stability and water content of bone transplants following freeze-drying, gamma sterilization and lipid extraction.  
*Z Orthop Ihre Grenzgeb* 132:335-41;  
1994.
105. Jerosch, J., Muchow, H., and Claßen, H.  
Stability of human bone cortex following various preservation and sterilization methods.  
*Z Orthop Ihre Grenzgeb* 129:295-301;  
1991.
106. Journeaux, S. F., Johnson, N., Bryce, S. L., Friedman, S. J., Sommerville, S. M., and Morgan, D. A. Bacterial contamination rates during bone allograft retrieval.  
*J Arthroplasty* 14:677-81;  
1999.
107. Junghannss, U., Steuer, W., and Findeisen, P.  
Bacteriologic studies on the preservation of bone implants.  
*Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 64:489-91;  
1985.
108. Kakaiya, R., Miller, W. V., and Gudino, M. D.  
Tissue transplant-transmitted infections.  
*Transfusion* 31:277-84;  
1991.
109. Katthagen, B. D.  
Bone induction with bone morphogenic protein.  
*Z Orthop Ihre Grenzgeb* 125:559-66;  
1987.
110. Knaepler, H., Haas, H., and Puschel, H. U.  
Biomechanical properties of heat and irradiation treated spongiosa.  
*Unfallchirurgie* 17:194-9;  
1991.
111. Knaepler, H., Koch, F., Haas, H., Puschel, H. U., and Bugany, H.  
Bone sterilization and bone disinfection.  
*Aktuelle Probl Chir Orthop* 34:127-30;  
1990.

112. Knaepler, H., Laubach, S., and Gotzen, L.  
The bone bank--a standardized procedure? Results of a federal survey of German surgical clinics. *Chirurg* 61:833-6;  
1990.
113. Knaepler, H., von Garrel, T., Seipp, H. M., and Ascherl, R.  
Experimental studies of thermal disinfection and sterilization of allogeneic bone transplants and their effects on biological viability.  
*Unfallchirurg* 95:477-84;  
1992.
114. Komender, J.  
Influence of preservation on some mechanical properties of human haversion bone.  
*Mater Med Pol* 8:13-17;  
1976.
115. Komender, J., Komender, A., Dziedzic-Goclawska, A., and Ostrowski, K.  
Radiation-sterilized bone grafts evaluated by electron spin resonance technique and mechanical tests. *Transplant Proc* 8:25-37;  
1976.
116. Komender, J., Malczewska, H., and Lesiak-Cyganowska, E.  
Preserved bone in clinical transplantation.  
*Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 26:1071-3;  
1978.
117. Koshino, T., Murase, T., Takagi, T., and Saito, T.  
New bone formation around porous hydroxyapatite wedge implanted in opening wedge high tibial osteotomy in patients with osteoarthritis.  
*Biomaterials* 22:1579-82;  
2001.
118. Kuner, E. H., and Hendrich, V.  
Allogeneic bone transplantation. Indications--preservation--results.  
*Chirurg* 55:704-9;  
1984.
119. Kuner, E. H., and Keller, H.  
Bone banks. Equipment, tissue collection, cold preservation, organization, safety.  
*Orthopade* 15:16-21;  
1986.
120. La Prairie, A., Gross M  
A Simplified Protocol for Banking Bone from Surgical Donors Requiring a 90-Day Quarantine and an HIV-1 Antibody Test.  
*CJS* 34 (1): 41-48;  
1991.
121. Lamghari, M., Huet, H., Laurent, A., Berland, S., and Lopez, E.  
A model for evaluating injectable bone replacements in the vertebrae of sheep: radiological and histological study.  
*Biomaterials* 20:2107-14;  
1999.
122. Lantz, O., Alard, P., and Charpentier, B.  
Current concepts on the alloreactive response.  
*Nephrologie* 14:3-7;  
1993.
123. Le Ray, A. M., Chiffolleau, S., Iooss, P., Grimandi, G., Gouyette, A., Daculsi, G., and Merle, C.  
Vancomycin encapsulation in biodegradable poly(epsilon-caprolactone) microparticles for bone implantation. Influence of the formulation process on size, drug loading, in vitro release and cytocompatibility.  
*Biomaterials* 24:443-9;  
2003.
124. LeFor, W. M., Shires, D. L., Jr., McGonigle, A. F., and Shires, D. L.,  
3rd Hemoconcentration prior to serology testing in hemodiluted cadaver bone and tissue donors.  
*Clin Transplant* 9:297-300;  
1995.

125. Leikola, J.  
Transfusion transmitted infectious agents, excluding hepatitis and human immunodeficiency viruses. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 89:20-5;  
1988.
126. Levander, G.  
Über Knochenregeneration. Formulierung einer Fragestellung vom kausal-osteogenetischen Gesichtspunkt aus.  
*Klin Wochenschr* 20:40;  
1941.
127. Lexer, E.  
Die freie Knochentransplantation.  
*Neue Deutsche Chirurgie*. Ferdinand Enke;  
1924.
128. Manabe, J.  
Experimental studies on pasteurized autogenous bone graft.  
*Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi* 67:255-66;  
1993.
129. Marthy, S., and Richter, M.  
Human immunodeficiency virus activity in rib allografts.  
*J Oral Maxillofac Surg* 56:474-6;  
1998.
130. McAuliffe, J. A.  
Bone graft substitutes.  
*J Hand Ther* 16:180-7;  
2003.
131. Meikle, M. C., Papaioannou, S., Ratledge, T. J., Speight, P. M., Watt-Smith, S. R., Hill, P. A., and Reynolds, J. J.  
Effect of poly DL-lactide-co-glycolide implants and xenogeneic bone matrix-derived growth factors on calvarial bone repair in the rabbit.  
*Biomaterials* 15:513-21;  
1994.
132. Mellonig, J. T.  
Donor selection, testing, and inactivation of the HIV virus in freeze-dried bone allografts.  
*Pract Periodontics Aesthet Dent* 7:13-22; quiz 23;  
1995.
133. Merz, H., Muller, W. E., Muller, H., and Roder, W.  
HIV detection in the bone transplant with polymerase chain reaction.  
*Unfallchirurg* 95:485-7;  
1992.
134. Miller, S. D., Moed, B. R., and Chess, J. L.  
*Clostridium perfringens* infection of an anterior iliac crest bone graft donor site. A case report.  
*Clin Orthop*:265-8;  
1993.
135. Moed, B. R., Budorick, T. E., Smith, D. J., Jr., Heggors, J. P., and Robson, M. C.  
The effect of autogenous bone graft application on wound contamination.  
*J Orthop Trauma* 5:465-8;  
1991.
136. Moll, K. J., Moll, M.  
*Anatomie*.  
1995.
137. Moreno, J., and Forriol, F.  
Effects of preservation on the mechanical strength and chemical composition of cortical bone: an experimental study in sheep femora.  
*Biomaterials* 23:2615-9;  
2002.
138. Morscher, E., Dick, W., and Seelig, W.  
Revision arthroplasty of the hip joint with autologous and homologous cancellous bone.  
*Orthopade* 18:428-37;  
1989.

139. Müller-Osten, W.  
Deutsche Chirurgie '98:  
Berufsverband Deutscher Chirurgen;  
1998.
140. Munting, E., Wilmart, J. F., Wijne, A., Hennebert, P., and Delloye, C.  
Effect of sterilization on osteoinduction. Comparison of five methods in demineralized rat bone.  
Acta Orthop Scand 59:34-8;  
1988.
141. Musculow, C.  
Bone and Tissue Banking.  
1992.
142. Nather, A.  
Organisation, operational aspects and clinical experience of National University of Singapore  
Bone Bank.  
Ann Acad Med Singapore 20:453-7;  
1991.
143. Ollier, L.  
Traite experimental et clinique de la regeneration des os.  
Victor Mason et Fils. Pais;  
1867.
144. Ostrowski, K., Kecki, Z., Dziedzic-Goclawska, A., Stachowicz, W., and Komender, A.  
Free radicals in bone grafts sterilized by ionizing radiation.  
Sb Ved Pr Lek Fak Karlovy Univerzity Hradci Kralove:Suppl:561-3;  
1969.
145. Owen, M.  
The origin of bone cells.  
Int. Review Cytol. 28: 213;  
1970.
146. Patel, S. R., Miller, P. R., Gross, M., and Ryan, J.  
Massive bone allografts for limb salvage.  
AJR Am J Roentgenol 168:543-6;  
1997.
147. Pelker, R. R., and Friedlaender, G. E.  
Biomechanical aspects of bone autografts and allografts.  
Orthop Clin North Am 18:235-9;  
1987.
148. Pereira, B. P., Khong, K. S., and Ng, R. T.  
The effect of storage at -70 degrees C and -150 degrees C on the torsion properties of the canine  
femur. Ann Acad Med Singapore 28:37-43;  
1999.
149. Petri, W. H.,  
3rd Evaluation of antibiotic-supplemented bone allograft in a rabbit model.  
J Oral Maxillofac Surg 49:392-6;  
1991.
150. Pratt, J. N., Griffon, D. J., Dunlop, D. G., Smith, N., and Howie, C. R.  
Impaction grafting with morsellised allograft and tricalcium phosphate-hydroxyapatite:  
incorporation within ovine metaphyseal bone defects.  
Biomaterials 23:3309-17;  
2002.
151. Prisell, P. T., Aspenberg, P., Wikstrom, B., Wredmark, T., and Norstedt, G.  
Insulin-like growth factor I increases bone formation in old or corticosteroid treated rats.  
Acta Orthop Scand 68:586-92;  
1997.
152. Prolo, D. J., Pedrotti, P. W., Burres, K. P., and Oklund, S.  
Superior osteogenesis in transplanted allogeneic canine skull following chemical sterilization.  
Clin Orthop:230-42;  
1982.

153. Prolo, D. J., Pedrotti, P. W., and White, D. H.  
Ethylene oxide sterilization of bone, dura mater, and fascia lata for human transplantation.  
*Neurosurgery* 6:529-39;  
1980.
154. Pruss, A.  
*Chemische und physikalische Verfahren zur Inaktivierung von pathogenen Mikroorganismen in allogen Knochentransplantaten. Institut für Transfusionsmedizin.*  
Charité: Berlin.;  
2004.
155. Pruss, A., Baumann, B., Seibold, M., Kao, M., Tintelnot, K., von Versen, R., Radtke, H., Dorner, T., Pauli, G., and Gobel, U. B.  
Validation of the sterilization procedure of allogeneic avital bone transplants using peracetic acid-ethanol.  
*Biologicals* 29:59-66;  
2001.
156. Pruss, A., Kao, M., Gohs, U., Koscielny, J., von Versen, R., and Pauli, G.  
Effect of gamma irradiation on human cortical bone transplants contaminated with enveloped and non-enveloped viruses.  
*Biologicals* 30:125-33;  
2002.
157. Pruss, A., Kao, M., Kiesewetter, H., von Versen, R., and Pauli, G.  
Virus safety of avital bone tissue transplants: evaluation of sterilization steps of spongiosa cuboids using a peracetic acid-methanol mixture.  
*Biologicals* 27:195-201;  
1999.
158. Pruss, A., Kao, M., von Garrel, T., Frommelt, L., Gurtler, L., Benedix, F., and Pauli, G.  
Virus inactivation in bone tissue transplants (femoral heads) by moist heat with the 'Marburg bone bank system'.  
*Biologicals* 31:75-82;  
2003.
159. Pschyrembel  
*Klinisches Wörterbuch.*  
Walter-de-Gruyter-Verlag Berlin, New York;  
1990.
160. Reddi, A. H.  
Initiation of fracture repair by bone morphogenetic proteins.  
*Clin Orthop* 335 [Suppl.]: S66-S72.;  
1998.
161. Reddi, A. H., Wientroub, S., Muthukumaran, N.  
Biological principles of bone induction.  
*Orthop Clin North Am* 18(2):207-212;  
1987.
162. Rees, D. C., and Haddad, F. S.  
Bone transplantation.  
*Hosp Med* 64:205-9;  
2003.
163. Regel G, S. N., Illgner A, Buchenau A, Tscherne H  
15 Jahre allogene Knochentransplantation- Indikation, Behandlung, Ergebnisse.  
*Unfallchirurg* 95:1-8 (1992);  
1992.
164. Ritter, M. A., French, M. L., and Hart, J. B.  
Microbiological studies in a horizontal wall-less laminar air-flow operating room during actual surgery. *Clin Orthop* 97:16-18;  
1973.
165. Robert-Koch-Institut  
HIV-Infektionen und AIDS-Erkrankungen in Deutschland - Aktuelle epidemiologische Daten (Stand vom 30.6.2003).  
*Epidemiologisches Bulletin Sonderausgabe B* 2003:1-16;  
2003.

166. Roder, W., Kruse, M., Runkel, M., Muller, W. E., and Isemer, F. E.  
Possibility for detecting HIV-1 in bone transplant by PCR using the HIV-1 microtiter plate assay. *Unfallchirurg* 97:629-32; 1994.
167. Rogge D, H. J., Kalbe P, Tscherne H  
Überbrückung langstreckiger Knochendefekte.  
*Hefte zur Unfallheilk.* 179:180-190 (1987); 1987.
168. Saies, A. D., and Davidson, D. C.  
Femoral head allograft bone banking.  
*Aust N Z J Surg* 60:267-70; 1990.
169. Salai, M., Pritsch, M., Amit, Y., Israeli, A., and Chechick, A.  
Twenty-five years of clinical experience with bone banking in Israel.  
*Isr Med Assoc J* 1:20-2; 1999.
170. Salmela, P. M., Hirn, M. Y., and Vuento, R. E.  
The real contamination of femoral head allografts washed with pulse lavage.  
*Acta Orthop Scand* 73:317-20; 2002.
171. Scarborough, N. L.  
Current procedures for banking allograft human bone.  
*Orthopedics* 15:1161-7; 1992.
172. Scarborough, N. L., White, E. M., Hughes, J. V., Manrique, A. J., and Poser, J. W.  
Allograft safety: viral inactivation with bone demineralization.  
*Contemp Orthop* 31:257-61; 1995.
173. Schadel, A., Lower, J., and Seifert, E.  
Risks of a cartilage-bone bank with reference to HIV infection.  
*Hno* 39:177-81; 1991.
174. Schratt, H. E., Regel, G., Kieseewetter, B., and Tscherne, H.  
HIV infection caused by cold preserved bone transplants.  
*Unfallchirurg* 99:679-84; 1996.
175. Schratt, H. E., Regel, G., Lobenhoffer, P., and Tscherne, H.  
Organization of a bone and tissue bank. Consequences for organization of bone and tissue banks after HIV and hepatitis C infections.  
*Unfallchirurg* 99:880-8; 1996.
176. Schratt, H. E., and Spyra, J. L.  
Experimental studies of healing and antigenicity of sterilized bone transplants.  
*Chirurg* 68:77-83; 1997.
177. Schweiberer, L., K. Hallfeldt, and J. Mandelkow  
*Pathophysiologie der Knochentransplantation: Grundlagen und klinische Anwendung.*  
*Hefte zur Unfallheilk*, 1987. 179: p. 160-170.; 1987.
178. Schweiberer, L., Stutzle, H., and Mandelkow, H. K.  
Bone transplantation.  
*Arch Orthop Trauma Surg* 109:1-8; 1990.
179. Seipp HM, D. B., Leib R  
Zur Hygiene von Knochenbanken: (II) Thermische und thermodynamische Grundlagen der Desinfektion von Spongiosa-Blocktransplantaten.  
*Hyg+Med.* 15: 512-526; 1990.



180. Seipp, H. M., Knaepler, H.  
Zur Hygiene von Knochenbanken: (I) Stand und Zukunft der allogenen Knochentransplantation unter besonder Berücksichtigung nosokomialer Infektionspotentiale.  
Hyg + Med 15: 409-416;  
1990.
181. Simonds, R. J., Holmberg, S. D., Hurwitz, R. L., Coleman, T. R., Bottenfield, S., Conley, L. J., Kohlenberg, S. H., Castro, K. G., Dahan, B. A., Schable, C. A., and et al.  
Transmission of human immunodeficiency virus type 1 from a seronegative organ and tissue donor.  
N Engl J Med 326:726-32;  
1992.
182. Sims, N., Baron, R.  
Bone Cells and Their Function. Skeletal Growth Factors.  
Ernesto Canalis 1-14;  
2000.
183. Slooff, T. J., Buma, P., Schreurs, B. W., Schimmel, J. W., Huiskes, R., and Gardeniers, J.  
Acetabular and femoral reconstruction with impacted graft and cement.  
Clin Orthop:108-15;  
1996.
184. Smiler, D. G.  
Bone grafting: materials and modes of action.  
Pract Periodontics Aesthet Dent 8:413-6;  
1996.
185. Smith, R. A., Ingels, J., Lochemes, J. J., Dutkowsky, J. P., and Pifer, L. L.  
Gamma irradiation of HIV-1.  
J Orthop Res 19:815-9;  
2001.
186. Solheim, E.  
Osteoinduction by demineralised bone.  
Int Orthop 22:335-42;  
1998.
187. Sommerville, S. M., Johnson, N., Bryce, S. L., Journeaux, S. F., and Morgan, D. A.  
Contamination of banked femoral head allograft: incidence, bacteriology and donor follow up.  
Aust N Z J Surg 70:480-4;  
2000.
188. Stephan, E. B., Renjen, R., Lynch, S. E., and Dziak, R.  
Platelet-derived growth factor enhancement of a mineral-collagen bone substitute.  
J Periodontol 71:1887-92;  
2000.
189. Stock, W.  
Rekonstruktion von Defekten der Tibia mit vaskularisiertem Knochen.  
Habilitationsschrift. Ludwig-Maximilians-Univ. München;  
1988.
190. Strong, D. M.  
*The US Navy Tissue Bank: 50 years on the cutting edge.*  
Cell Tiss Bank, 2000. 1: p. 9-16.;  
2000.
191. Südkamp NP, H. N., Tempka A, Veuskens A, Kirchhoff A, Tscherne H  
Indikation und Häufigkeit von Spongiosatransplantationen bei offenen Frakturen: Analyse von 470 offenen Frakturen.  
Akt. Traumatol. 23:169-177 (1993);  
1993.
192. Sutherland, A. G., Raafat, A., Yates, P., and Hutchison, J. D.  
Infection associated with the use of allograft bone from the north east Scotland Bone Bank.  
J Hosp Infect 35:215-22;  
1997.

193. Swenson, C. L., and Arnoczky, S. P.  
Demineralization for inactivation of infectious retrovirus in systemically infected cortical bone: in vitro and in vivo experimental studies.  
J Bone Joint Surg Am 85-A:323-32;  
2003.
194. Thielemann, F. W., Spaeth, G., Veihelmann, D., and Schmidt, K. Osteoinduction. Part I: Test model and comparative long term observation of allogenic and xenogenic matrix implants.  
Arch Orthop Trauma Surg 99:217-22;  
1982.
195. Tomford, W. W., Mankin, H. J., Friedlaender, G. E., Doppelt, S. H., and Gebhardt, M. C.  
Methods of banking bone and cartilage for allograft transplantation.  
Orthop Clin North Am 18:241-7;  
1987.
196. Tomford, W. W., Ploetz, J. E., and Mankin, H. J.  
Bone allografts of femoral heads: procurement and storage.  
J Bone Joint Surg Am 68:534-7;  
1986.
197. Tomford, W. W., Springfield, D. S., and Mankin, H. J.  
Fresh and frozen articular cartilage allografts.  
Orthopedics 15:1183-8;  
1992.
198. Tomford, W. W., Starkweather, R. J., and Goldman, M. H.  
A study of the clinical incidence of infection in the use of banked allograft bone.  
J Bone Joint Surg Am 63:244-8;  
1981.
199. Trepka, M. J., Davidson, A.J., Douglas, J.M. Jr  
Extent of undiagnosed HIV infection in hospitalized patients: assessment by linkage of seroprevalence and surveillance methods.  
Am J Prev Med. May-Jun 12(3): 195-202;  
1996.
200. Trippel, S.  
Growth factors as therapeutic agents.  
Instr Course Lect;  
1997.
201. Urist, M. R.  
Bone morphogenic protein.  
J Dental Res. 50,1392-1394;  
1971.
202. Urist, M. R.  
Fundamental and clinical bone physiology.  
Lippincott, Philadelphia;  
1980.
203. Urist, M. R., Mikulski, A., and Boyd, S. D.  
A chemosterilized antigen-extracted autodigested alloimplant for bone banks.  
Arch Surg 110:416-28;  
1975.
204. van Meekeren, J.  
Heel- en geneeskonstige aanmerkingen.  
Commelijn. Amsterdam;  
1668.
205. Veen, M., and Bloem, R., Petit, P.  
Bacteriology in bone banking.  
EAMST 1st Annual Meeting, Bruessels-Belgium;  
1992.
206. Veen, M. R., Rietveld, D. C., and Bloem, R. M.  
The use of allogeneic bone and tendon tissue from a central bone bank.  
Ned Tijdschr Geneeskd 135:2028-32;  
1991.

207. Viceconti, M., Toni, A., Brizio, L., Rubbini, L., and Borrelli, A.  
The effect of autoclaving on the mechanical properties of bank bovine bone.  
*Chir Organi Mov* 81:63-8;  
1996.
208. Voggenreiter, G., Ascherl, R., Blumel, G., and Schmit-Neuerburg, K. P.  
Effects of preservation and sterilization on cortical bone grafts. A scanning electron microscopic study. *Arch Orthop Trauma Surg* 113:294-6;  
1994.
209. von Garrel, T., and Gotzen, L.  
Allogenic bone transplantation and bone banking.  
*Unfallchirurg* 101:713-27;  
1998.
210. von Garrel, T., Knaepler, H., and Gurtler, L.  
Inactivation of HIV-1 in human femur heads using a heat disinfection system (Lobator SD-1).  
*Unfallchirurg* 100:375-81;  
1997.
211. von Versen, R., and Starke, R.  
The peracetic acid/low pressure cold sterilization--a new method to sterilize corticocancellous bone and soft tissue.  
*Z Exp Chir Transplant Kunstliche Organe* 22:18-21;  
1989.
212. Wenz, B., Oesch, B., and Horst, M.  
Analysis of the risk of transmitting bovine spongiform encephalopathy through bone grafts derived from bovine bone.  
*Biomaterials* 22:1599-606;  
2001.
213. Wilmes, E., Gürtler, L., and Wolow, H.  
Zur Übertragung von HIV-Infektionen durch allogene Transplantate.  
*Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 66:332-334;  
1987.
214. Wilson, P. D.  
*Experiences with a bone bank.*  
*Ann Surg.* 126: p. 932.;  
1947.
215. Wimmer, C., Krismer, M., Gluch, H., Ogon, M., and Stockl, B.  
Autogenic versus allogenic bone grafts in anterior lumbar interbody fusion.  
*Clin Orthop*:122-6;  
1999.
216. Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer  
Richtlinien zum Führen einer Knochenbank.  
*Deutsches Ärzteblatt* 87:41-45;  
1990.
217. Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer  
Richtlinien zum Führen einer Knochenbank.  
*Deutsches Ärzteblatt* 98:1011-1016;  
2001.
218. Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer  
Richtlinien zum Führen einer Knochenbank.  
*Deutsches Ärzteblatt* 93:1715-1719;  
1996.
219. Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer  
Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie).  
*Bundesgesundheitsbl.* 43:555-589;  
2000.
220. Wolter, D.  
Historischer Überblick der Knochentransplantation.  
*Hefte d. Unfallheilkunde*;  
1987.

- 221. World Health Organization  
WHO Infectious Disease Report 1999.  
WHO home page;  
1999.
- 222. Zemskaja, E. A., and Bezrukova, A. P.  
Local natural factors of body protection in periodontosis treatment using a formalinized allograft.  
Stomatologija (Mosk) 60:32-3;  
1981.
- 223. Zoricic, S., Bobinac, D., Lah, B., Maric, I., Cvijanovic, O., Bajek, S., Golubovic, V., and  
Mihelic, R. Study of the healing process after transplantation of pasteurized bone grafts in  
rabbits.  
Acta Med Okayama 56:121-8;  
2002.

## 7 Anhang

1. **Welche Knochentransplantate werden in Ihrer Klinik verwendet?**  
☐ autogen                      ☐ allogene                      ☐ sterilisierte, wenn ja, welche Methoden:.....  
☐ Knochenentnahme von Leichen                      ☐ synthetische Knochenersatzstoffe; welche:.....
2. **Welche Untersuchungen führen Sie beim Spender vor der Transplantatfreigabe durch?**  
☐ Lues                      ☐ Histologie  
☐ Malaria                      ☐ Bakteriologie ☐ qualitativ ☐ quantitativ  
☐ CMV                      ☐ bakt. Zwischenkontrollen  
☐ Hep.B                      wann:.....  
☐ HIV I+II
3. **Falls HIV untersucht wird:**  
**- Erfolgt eine schriftliche Einverständniserklärung zur Durchführung des Testes beim Spender?**  
☐ ja                      ☐ nein  
**- Erfolgt eine 2. HIV-Testung vor Freigabe nach einem zeitlichen Intervall?**  
☐ nein                      ☐ wenn ja, nach welchem Zeitraum?.....  
**- Hat sich in der Führung Ihrer Knochenbank durch die AIDS-Erkrankungen etwas geändert?**  
☐ nein                      ☐ ja, nämlich .....
4. **Bei welchen Temperaturen werden die Transplantate gelagert?**  
☐ -20°C                      ☐ -40°C                      ☐ -80°C                      [...] andere.....
5. **Wie lange sind die mittlere..... und die maximale..... Lagerungsdauer Ihrer Transplantate?**
6. **Welche Behältnisse verwenden Sie zur Lagerung Ihrer Transplantate?**  
☐ Glas                      ☐ Einfachverpackung  
☐ Kunststoff                      ☐ Zweifachverpackung  
☐ feste Behältnisse                      ☐ Dreifachverpackung  
☐ Tüten
7. **Wie transplantieren Sie die entnommenen Knochen?**  
☐ zerkleinert                      ☐ als Spongiosa-Block  
☐ als corticospongiöser Block                      ☐ andere Formen
8. **Erfolgt eine weitere Aufarbeitung vor der Transplantation (z.B. Einlegen in Antibioticalösung oder Beimengung lokaler Antibioticaträger)?**  
☐ nein                      ☐ ja, nämlich .....
9. **Wieviele autogene Knochentransplantate wurden in Ihrer Klinik verwendet?**  
 1987 .....
10. **Wieviele allogene Knochentransplantate wurden in Ihrer Klinik verwendet?**  
 1987 .....
11. **Ist die Anzahl der Knochentransplantationen**  
 zunehmend                      ☐ autogen                      ☐ allogene  
 abnehmend                      ☐ autogen                      ☐ allogene  
 gleichbleibend                      ☐ autogen                      ☐ allogene
12. **Berücksichtigen Sie bei der Knochentransplantation**  
 die Blutgruppen                      ☐ ja                      ☐ nein  
 die Rhesusfaktoren                      ☐ ja                      ☐ nein  
 von Spendern und Empfängern?

Abbildung 10: Fragebogen 1987



## - Seite 2 -

8. Können Sie den Bedarf an allogenen Transplantaten durch eigenes Aufkommen decken?  
☐ Ja ☐ Nein
9. Besteht die Notwendigkeit des Bezuges von allogenen Knochentransplantaten durch Dritte?  
☐ Ja ☐ Nein  
 Wenn ja, welche?.....
10. Erheben Sie eine Spenderanamnese? Ja ☐ Nein ☐  
 Wenn ja, welche Fragen werden gestellt?  
☐ Zugehörigkeit oder Kontakt zu Angehörigen einer AIDS-Risikogruppe (Drogensucht, Prostitution, Häophilie, Homosexualität)?  
☐ Operationen, Transfusionen von blut- oder Blutpräparaten, Akkupunktur oder Tätowierung innerhalb der letzten sechs Monate?  
☐ Hepatitis-Erkrankung innerhalb der letzten fünf Jahre, Kontakt zu Hepatitis-Kranken oder Aufenthalt in Ländern mit erhöhtem Hepatitisinfektionsrisiko?  
☐ Infektionen mit Thyphus-, Parathyphus- oder anderen Enteritis-Erregern, Syphilis, Brucellose  
 Rickettiose, aktive Tuberkulose?  
☐ Kontakt innerhalb der letzten sechs Wochen mit Infektionskranken (Röteln, Masern, Mumps usw.) oder Immunisierung mit Lebendimpfstoffen?  
☐ Aufenthalt in endemiegebieten für Malaria?  
☐ Vorliegen maligner Erkrankungen?
11. Erheben Sie eine Einverständniserklärung vom Spender zur Transplantation?  
☐ Ja ☐ Nein
12. Erheben Sie eine Einverständniserklärung zum HIV-Test?  
☐ Ja ☐ Nein
13. Welche Untersuchungen führen Sie durch?  
☐ HIV 1+2 Test  
☐ **Wiederholungstest HIV nach .... Monaten**  
☐ Hepatitis HbsAg  
☐ Hepatitis C  
☐ TPHA (Lues) Test  
☐ Malaria  
☐ CMV  
☐ Rhesus-Faktor  
☐ AB0-Blutgruppen  
☐ Urin/ Blutkultur  
☐ Screening auf maligne Erkrankungen
14. Führen Sie eine Klinische Untersuchung am Spender durch (Vorliegen von Lymphknotenschwellungen, opportunistischen Infektionen)? Ja ☐ Nein ☐

## - Seite 3 -

15. Welche Untersuchungen am Transplantat führen Sie durch?
- ☐ Bakteriologische Abstriche Anaerob ☐ Aerob ☐
  - ☐ Bakteriologische Untersuchung einer Transplantatprobe?
  - ☐ andere bakteriologische Untersuchungstechniken: .....
  - ☐ Bakteriologie bei Entnahme
  - ☐ nach abgeschlossener Präparation / Konservierung
  - ☐ Bakteriologie bei Verwendung der Transplantate
  - ☐ Histologische Untersuchung einer Transplantatprobe
16. Verwenden Sie Antibioticazusätze? Ja ☐ Nein ☐
- Wenn ja, welche? .....
17. Wie konservieren Sie die Knochentransplantate?
- ☐ Tiefkühlung bei: -30°C ☐
  - 40°C ☐
  - 60°C ☐
  - 80°C ☐
  - andere Temperaturen: .....
  - ☐ Gefriertrocknung
  - ☐ andere Konservierungsmethoden: .....
18. Verwenden Sie Kryoprotektiva (Gefrierschutzmittel)? Ja ☐ Nein ☐
- Wenn ja, welche? .....
19. Welche Verpackungsform benutzen Sie für Ihre Knochentransplantate?
- ☐ Glas ☐ Schraubverschluß ☐ Einfachverpackung
  - ☐ Überwurfdeckel ☐ Zweifachverpackung
  - ☐ Petrischale ☐ Dreifachverpackung
  - ☐ Kunststoffbehälter
  - ☐ Kunststofftüten
  - ☐ andere Formen: .....
20. Wie lange ist die durchschnittliche und maximale Lagerungsdauer Ihrer Knochentransplantate?
- durchschnittliche Lagerungsdauer in Monaten: .....
- maximale Lagerungsdauer in Monaten: .....
21. Führen Sie eine sekundäre Sterilisation oder Desinfektion der Knochentransplantate durch?
- Ja ☐ Nein ☐ mit:
- ☐ Autoklavierung bei .....°C
  - ☐ Wärmebehandlung bei .....°C für .....(Stunden, Minuten)
  - ☐ EO (Ethylenoxid)
  - ☐ Strahlensterilisation mit .....(kGY, mrad), Strahlenquelle: .....
  - ☐ Peressigsäure / Unterdruck
  - ☐ sonstige: .....



- Seite 4 -

22. Hat sich in der Führung Ihrer Knochenbank durch die AIDS-Problematik etwas geändert?  
.....
23. Hat sich in der Führung Ihrer Knochenbank durch die Richtlinien des wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer 1/1990 etwas geändert?  
.....
24. Halten Sie diese Richtlinien für sinnvoll? Ja [ ] Nein [ ]
25. Welche Kritikpunkte oder Verbesserungsvorschläge haben Sie?  
.....
26. Bettenzahl Ihrer Klinik: .....

**Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!**

### Abbildung 21: Fragebogen 1991

1.	Betreiben Sie eine Knochenbank?			
	<input type="checkbox"/>	Ja, seit 19.....		
	<input type="checkbox"/>	Nein		
	<input type="checkbox"/>	Wurde seit 19..... aufgelöst		
	Grund:.....			
2.	Wenn Sie keine Knochenbank betreiben, besteht in Ihrer Abteilung Bedarf an allogenen Transplantaten			
	<input type="checkbox"/>	keiner		
	<input type="checkbox"/>	selten		
	<input type="checkbox"/>	häufig		
3.	Wieviele Knochentransplantate wurden im Jahr 1999 durchgeführt?			
	autogen insgesamt: ca. ....		allogen insgesamt:.....	
4.	Welche Knochentransplantate werden in Ihrer Klinik verwendet?			
	<input type="checkbox"/>	autogen (autolog)	<input type="checkbox"/>	Multiorganspender
	<input type="checkbox"/>	allogen (homolog)	<input type="checkbox"/>	Hüft-TEP
			<input type="checkbox"/>	Amputationen
			<input type="checkbox"/>	Sonstige:.....
	<input type="checkbox"/>	synthetische Knochenersatzstoffe	<input type="checkbox"/>	Endobone
			<input type="checkbox"/>	Biobone
			<input type="checkbox"/>	Norian SRS
			<input type="checkbox"/>	Sonstige:.....
5.	Bei welchen Eingriffen führen Sie Knochentransplantationen durch?			
	hauptsächlich bei:			
		allogen vom Lebendspender	allogen vom Organspender	autogen
	Frakturen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Endoprothesenimplantation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Endoprothesenwechsel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Korrekturosteotomien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Pseudarthrosen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Zysten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Tumore	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	In welcher Form transplantieren Sie die Knochentransplantate?			
	<input type="checkbox"/>	gemahlen		
	<input type="checkbox"/>	Spongiosachips		
	<input type="checkbox"/>	Spongiosa-Block		
	<input type="checkbox"/>	cortico-spongiöser Block		
	<input type="checkbox"/>	Corticalisspäne		
	<input type="checkbox"/>	Massivtransplantate		
	<input type="checkbox"/>	andere Formen:.....		
7.	Ist die Anzahl der Knochentransplantationen:			
		zunehmend	gleichbleibend	abnehmend
	autogen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	allogen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8. Welche Versorgungsaufgaben werden durch Ihre Knochenbank erfüllt?
- |                          |   |      |
|--------------------------|---|------|
| <input type="checkbox"/> | Eigenversorgung                         | ( )% |
| <input type="checkbox"/> | weitere Kliniken im eigenen Krankenhaus | ( )% |
| <input type="checkbox"/> | Kliniken in anderen Krankenhäusern      | ( )% |
9. Können Sie den Bedarf an allogenen Transplantaten durch eigenes Aufkommen decken?
- Ja ☐                      Nein ☐
- 10a Besteht die Notwendigkeit des Bezuges von allogenen Knochentransplantaten durch andere Kliniken?                      Ja ☐                      Nein ☐
- Wenn ja, welche? .....
- 10b Beziehen Sie allogene Knochentransplantate von kommerziellen Anbietern?
- Ja ☐                      Nein ☐
- 10c Lassen Sie allogene Knochentransplantate von kommerziellen Anbietern extern aufarbeiten?
- Ja ☐                      Nein ☐
- 11 Erheben sie eine Spenderanamnese?                      Ja ☐                      Nein ☐
- Wenn ja, welche Fragen werden gestellt?
- ☐ Zugehörigkeit zu einer Hepatitis B- oder Hepatitis C- oder HIV (AIDS)-Risikogruppe (Drogensucht, Prostitution, Hämophilie, Homosexualität)?
- ☐ Sexual- oder Intimkontakt(e) zu Angehörigen der obengenannten Risikogruppen?
- ☐ Operationen, Transfusionen von Blut-oder Blutpräparaten innerhalb der letzten 6 Monate?
- ☐ Akupunktur, Durchbohrung der Haut zur Befestigung von Schmuck und anderen Gegenständen, Tätowierung innerhalb der letzten 12 Monate?
- ☐ Hepatitis-Erkrankung (Virushepatitis)?
- ☐ Kontakt zu Hepatitis-Kranken oder Aufenthalt in Ländern mit erhöhtem Hepatitisinfektionsrisiko?
- ☐ Infektionen mit Thyphus-, Paratyphus- oder anderen Enteritits-Erregern, Syphilis, Brucellose, Rickettiose, aktive Tuberkulose?
- ☐ Kontakt innerhalb der letzten vier Wochen mit Infektionskranken (Röteln, Masern, Mumps usw.) oder Immunisierung mit Lebendimpfstoffen?
- ☐ Aufenthalt in Endemiegebieten für Malaria innerhalb der letzten 6 Monate?
- ☐ Unklare fieberhafte Erscheinungen nach einem Tropenaufenthalt innerhalb der letzten 6 Monate?
- ☐ Herkunft aus einem Malaria-Endemiegebiet?
- ☐ Vorliegen maligner Erkrankungen?
- ☐ Hornhautübertragung (Kornea-Transplantation)?
- ☐ Tuberkulose-Erkrankung / Tuberkulose-Therapie?
12. Erheben Sie eine Einverständniserklärung vom Spender zur Transplantation?
- Ja ☐                      Nein ☐
13. Erheben Sie eine Einverständniserklärung zum HIV-Test?
- Ja ☐                      Nein ☐



20.	Welche Verpackungsform benutzen Sie für Ihre Knochentransplantate?						
	<input type="checkbox"/> Glas <input type="checkbox"/> Kunststoffbehälter <input type="checkbox"/> Kunststofftüten <table border="0" style="margin-left: 100px;"> <tr> <td><input type="checkbox"/> Einfachverpackung</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Zweifachverpackung</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Dreifachverpackung</td> </tr> </table> <input type="checkbox"/> andere Formen: .....	<input type="checkbox"/> Einfachverpackung	<input type="checkbox"/> Zweifachverpackung	<input type="checkbox"/> Dreifachverpackung			
<input type="checkbox"/> Einfachverpackung							
<input type="checkbox"/> Zweifachverpackung							
<input type="checkbox"/> Dreifachverpackung							
21.	Wie lange ist die durchschnittliche und maximale Lagerungsdauer Ihrer Knochentransplantate?  durchschnittliche Lagerungsdauer in Monaten ..... maximale Lagerungsdauer in Monaten .....						
22.	Führen Sie eine sekundäre Sterilisation oder Desinfektion der Knochentransplantate durch? Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> mit: <table border="0" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td><input type="checkbox"/> Wärmebehandlung bei 80°C (Lobator)</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Autoklavierung bei .....°C</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> EO (Ethylenoxid)</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Strahlensterilisation mit .....(kGY, mrad), Strahlenquelle:.....</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Peressigsäure / Unterdruck</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> sonstige:.....</td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/> Wärmebehandlung bei 80°C (Lobator)	<input type="checkbox"/> Autoklavierung bei .....°C	<input type="checkbox"/> EO (Ethylenoxid)	<input type="checkbox"/> Strahlensterilisation mit .....(kGY, mrad), Strahlenquelle:.....	<input type="checkbox"/> Peressigsäure / Unterdruck	<input type="checkbox"/> sonstige:.....
<input type="checkbox"/> Wärmebehandlung bei 80°C (Lobator)							
<input type="checkbox"/> Autoklavierung bei .....°C							
<input type="checkbox"/> EO (Ethylenoxid)							
<input type="checkbox"/> Strahlensterilisation mit .....(kGY, mrad), Strahlenquelle:.....							
<input type="checkbox"/> Peressigsäure / Unterdruck							
<input type="checkbox"/> sonstige:.....							
23.	Hat sich in der Führung Ihrer Knochenbank durch die AIDS-Problematik etwas geändert?  .....						
24.	Hat sich in der Führung Ihrer Knochenbank durch die Richtlinien des wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer 1996 etwas geändert?  ..... ....						
25.	Welche Kritikpunkte oder Verbesserungsvorschläge haben Sie zu den Richtlinien des wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer?  .....						
26.	Bettenzahl Ihrer Abteilung: .....						

Abbildung 12: Fragebogen 2000

## **Danksagung**

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Leo Gotzen, danke ich herzlich für die freundliche Überlassung des Themas und für die Übernahme der Arbeit.

Herrn Dr. Thomas von Garrel danke ich ganz besonders für die intensive Unterstützung und Betreuung sowie viele wertvolle Ratschläge und Hinweise während der gesamten Zeit.

Herrn Adnan Ince und Frau Jolanta Domirska danke ich für die freundliche Hilfe bei Ausarbeitung und Anwendung von Programmen zur Datenerhebung und deren Auswertung.

Des Weiteren danke ich dem Institut für Medizinische Statistik der Philipps-Universität Marburg, insbesondere Herrn Prinz, für die Hilfe bei Auswertung der Fragebögen.

Frau Mazuba Makwembo und Herrn Eiwin Scholl danke ich für die freundliche sprachliche Unterstützung bei der Erstellung der englischen Version der Zusammenfassung.

Herrn Thomas Bretzler danke ich für die Hilfe bei Erstellung des graphischen Designs der Arbeit.

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren Damen und Herren:

Arnold, Aumüller, Basler, Bauer, Baum, Beato, Braune, Czubayko, Daut, Doss, Engel, Fruhstorfer, Ganz, Gemsa, Geus, Goerke, Gotzen, Gressner, Griss, Grzeschik, Habermehl, Happle, Hasilik, Hilgermann, Joseph, Kern, Kleine, Klenk, Klose, Koolman, Krause, Krieg, Kroll, Lang, Lange, Lennartz, Löffler, Maisch, Mannheim, Mennel, Moosdorf, Mueller, Oertel, Pfab, Rehder, Remschmidt, Richter, Riedmiller, Rothmund, Röhm, Schachtschnabel, Schäfer, Schmidt, Schneider, Schüffel, Schulz, Seitz, Seyberth, Slenczka, Suske, Steiniger, Thomas, Vohland, Voigt, Wagner, Weihe, von Garrel, von Wichert

## Tabellarischer Lebenslauf

Name:	Kutschera	
Vornamen:	Alexander Thomas	
Geburtsdatum:	26. Februar 1972	
Geburtsort:	Laurahütte (Siemianowice / Polen)	
Nationalität	Deutsch	
Familienstand:	Verheiratet	
Kind:	1 Tochter	
Anschrift:	Zedeliusstrasse 28; 26384 Wilhelmshaven	
Schulbildung:	1979-1986	Volksschule Myslowice (Polen)
	1986-1989	Hauptschule – Kaiser-Wilhelm-Schule – Lahnstein
	1989-1993	Aufbaugymnasium – Peter-Altmeier-Gymnasium - Montabaur (Abitur: Frühjahr 1993)
Zivildienst:	1993-1994	Zivildienst in der Orthopädischen Klinik Lahnhöhe in Lahnstein
Studium:	1994-2002	Studium der Humanmedizin an der Philipps - Universität Marburg
	11.11.2002	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Berufliche Tätigkeit:	01/03-06/04	AIP in der Chirurgischen Abteilung des Hans-Susemihl-Krankenhauses in Emden
	07/04-09/08	Assistenzarzt in der Chirurgischen Abteilung des Hans-Susemihl-Krankenhauses in Emden
	seit 10/08	Assistenzarzt in der Chirurgischen Abteilung des St.-Willehad-Hospitals in Wilhelmshaven



## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

Erhebung zur Entwicklung und aktuellen Situation der allogenen Knochenbanken in  
Deutschland

in der Klinik für Unfall-, Wiederherstellungs- und Handchirurgie der Philipps – Universität Marburg unter Leitung von Prof. Dr. med. Leo Gotzen mit Unterstützung von Dr. Thomas. von Garrel und dem Statistischen Institut der Philipps-Universität Marburg ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keinem in- und ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Die vorliegende Arbeit wurde bisher in keinem Publikationsorgan veröffentlicht.

Marburg, den 28.10.2008

Alexander Kutschera